

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Taltz 40 mg solución inyectable en jeringa precargada
Taltz 80 mg solución inyectable en jeringa precargada
Taltz 80 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ixekizumab se produce en células CHO (*Chinese Hamster Ovary*, CHO por sus siglas en inglés) por tecnología de ADN recombinante.

Taltz 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 40 mg de ixekizumab en 0,5 ml.

Excipiente con efecto conocido:

Un ml de solución contiene 0,30 mg de polisorbato 80.

Taltz 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 80 mg de ixekizumab en 1 ml.

Excipiente con efecto conocido:

Un ml de solución contiene 0,30 mg de polisorbato 80.

Taltz 80 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 80 mg de ixekizumab en 1 ml.

Excipiente con efecto conocido:

Un ml de solución contiene 0,30 mg de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Taltz 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Taltz 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución inyectable (inyectable).

Taltz 80 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución inyectable.

La solución es transparente y de tinte incoloro a ligeramente amarillo, con un pH no inferior a 5,2 y no superior a 6,2, y una osmolaridad no inferior a 235 mOsm/kg y no superior a 360 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas

Taltz está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamientos sistémicos.

Psoriasis en placas pediátrica

Taltz está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños desde 6 años de edad y con un peso corporal de al menos 25 kg y en adolescentes que son candidatos a tratamientos sistémicos.

Artritis psoriásica

Taltz, en monoterapia o en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerantes a uno o más tratamientos con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) (ver sección 5.1).

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial radiográfica)

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación confirmados por un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y/o por resonancia magnética (RM) que no han respondido adecuadamente a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento se ha de utilizar bajo la dirección y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado.

Posología

Taltz 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Taltz 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

Psoriasis en placas en adultos

La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea en la semana 0, seguido de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, seguido de una dosis de mantenimiento de 80 mg cada 4 semanas (Q4W).

Psoriasis en placas pediátrica (a partir de los 6 años de edad)

No hay datos disponibles de eficacia y seguridad en niños menores de 6 años (ver sección 5.1). Los datos disponibles no apoyan una posología para un peso inferior a 25 kg.

La dosis recomendada administrada por inyección subcutánea en niños se basa en las siguientes categorías de peso:

Peso corporal de los niños	Dosis de inicio recomendada (semana 0)	Dosis recomendada cada 4 semanas (Q4W) posteriormente
Más de 50 kg	160 mg	80 mg
25 a 50 kg	80 mg	40 mg

Para los niños a los que se les prescriba 80 mg, Taltz puede ser utilizado directamente desde la jeringa precargada.

Si la jeringa precargada de 40 mg no está disponible, las dosis inferiores a 80 mg se deben preparar por un profesional sanitario. Para consultar las instrucciones sobre la preparación de dosis de 40 mg de ixekizumab, ver sección 6.6.

No se recomienda el uso de Taltz en niños con un peso inferior a 25 kg. Se deben registrar los pesos corporales en pediatría y se deben evaluar regularmente antes de la dosificación.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea en la semana 0, seguido de 80 mg cada 4 semanas. Para pacientes con artritis psoriásica que padecen psoriasis en placas de moderada a grave de forma concomitante, la dosis recomendada es la misma que para psoriasis en placas.

Espondiloartritis axial (radiográfica y no radiográfica)

La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas (para más información ver sección 5.1).

En los pacientes que no muestren una respuesta tras 16 a 20 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento para todas las indicaciones (psoriasis en placas en adultos y niños, artritis psoriásica, espondiloartritis axial). Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden posteriormente mejorar con un tratamiento continuado más allá de las 20 semanas.

Taltz 80 mg solución inyectable en pluma precargada

Psoriasis en placas en adultos

La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una inyección) en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, seguido de una dosis de mantenimiento de 80 mg (una inyección) cada 4 semanas (QW4).

Psoriasis en placas pediátrica (a partir de los 6 años de edad)

No hay datos disponibles de eficacia y seguridad en niños menores de 6 años (ver sección 5.1). Los datos disponibles no apoyan una posología para un peso inferior a 25 kg.

La dosis recomendada administrada por inyección subcutánea en niños se basa en las siguientes categorías de peso:

Peso corporal de los niños	Dosis de inicio recomendada (semana 0)	Dosis recomendada cada 4 semanas (Q4W) posteriormente
Más de 50 kg	160 mg (dos inyecciones de 80 mg)	80 mg
25 a 50 kg	80 mg	40 mg

En caso de que la dosis de 40 mg no esté disponible, las dosis de 40 mg de ixekizumab se deben preparar y administrar por un profesional sanitario cualificado utilizando las jeringas precargadas comercializadas de Taltz 80 mg.

Utilice la pluma precargada de Taltz 80 mg solo en aquellos niños que requieren una dosis de 80 mg y no requieren una preparación de dosis.

No se recomienda el uso de Taltz en niños con un peso inferior a 25 kg. Se deben registrar los pesos corporales en pediatría y se deben evaluar regularmente antes de la dosificación.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una inyección) cada 4 semanas. Para pacientes con artritis psoriásica que padecen psoriasis en placas de moderada a grave de forma concomitante, la dosis recomendada es la misma que para psoriasis en placas.

Espondiloartritis axial (radiográfica y no radiográfica)

La dosis recomendada es de 160 mg (dos inyecciones de 80 mg) por inyección subcutánea en la semana 0, seguida de 80 mg cada 4 semanas (para más información ver sección 5.1).

En los pacientes que no muestren una respuesta tras 16 a 20 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento para todas las indicaciones (psoriasis en placas en adultos y niños, artritis psoriásica, espondiloartritis axial). Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden posteriormente mejorar con un tratamiento continuado más allá de las 20 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años (ver sección 5.2).
La información en pacientes ≥ 75 años es escasa.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado Taltz en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

Psoriasis en placas pediátrica (por debajo de un peso corporal de 25 kg y menores de 6 años)

El uso de Taltz en niños con un peso por debajo de 25 kg y menores de 6 años de edad para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave no es relevante.

Artritis psoriásica pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Taltz en niños ni adolescentes de 2 a menos de 18 años de edad en el tratamiento de la artritis psoriásica (una categoría de artritis idiopática juvenil).

No se dispone de datos.

El uso de Taltz en niños menores de 2 años de edad para la indicación de artritis psoriásica no es relevante.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Taltz 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Taltz 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

Taltz se administra por inyección subcutánea. Los lugares de inyección se pueden alternar. En la medida de lo posible, se deben evitar como lugares de inyección las zonas de la piel que muestren signos de psoriasis. La solución/la jeringa no se debe agitar.

Si el profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes se pueden autoinyectar Taltz tras una formación adecuada en técnica de inyección subcutánea. Sin embargo, el médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes. En el prospecto y en el manual del usuario se encuentran amplias instrucciones para la administración.

Si la jeringa precargada de 40 mg no está disponible, las dosis inferiores a 80 mg que requieren preparación de la dosis solo se deben administrar por un profesional sanitario.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Taltz 80 mg solución inyectable en pluma precargada

Taltz se administra por inyección subcutánea. Los lugares de inyección se pueden alternar. En la medida de lo posible, se deben evitar como lugares de inyección las zonas de la piel que muestren signos de psoriasis. La solución/la pluma no se debe agitar.

Si el profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes se pueden autoinyectar Taltz tras una formación adecuada en técnica de inyección subcutánea. Sin embargo, el médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes. En el prospecto y en el manual de usuario se encuentran amplias instrucciones para la administración.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (p.ej. tuberculosis activa; ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

El tratamiento con Taltz se asocia con un aumento de la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior, candidiasis oral, conjuntivitis e infecciones por tiña (ver sección 4.8).

Taltz se debe usar con precaución en pacientes con infección crónica clínicamente importante o un historial de infección recurrente. Se debe indicar al paciente que consulte al médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. Si se desarrolla una infección, se debe hacer un seguimiento estrecho a los pacientes e interrumpir Taltz si el paciente no responde al tratamiento estándar o si la infección llega a ser grave. No se debe continuar con Taltz hasta que la infección se resuelva.

Taltz no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa (TB). Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Taltz en los pacientes con TB latente.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo algunos casos de anafilaxia, angioedema, urticaria y en raras ocasiones reacciones graves de hipersensibilidad tardías (10-14 días tras la inyección) incluyendo urticaria generalizada, disnea y títulos altos de anticuerpos. Si aparece una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Taltz e iniciar tratamiento apropiado.

Enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)

Se han notificado casos *de novo* o exacerbaciones de enfermedad inflamatoria intestinal con ixekizumab (ver sección 4.8). No se recomienda el uso de ixekizumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se debe suspender el tratamiento con ixekizumab si el paciente desarrolla signos y síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal o presenta una exacerbación de la enfermedad preexistente y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Inmunizaciones

Taltz no se debe administrar simultáneamente con vacunas elaboradas con microorganismos vivos. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas elaboradas con microorganismos vivos; no existen datos suficientes sobre la respuesta a vacunas inactivadas (ver sección 5.1).

Excipientes con efecto conocido

Taltz 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Taltz 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 40 mg de dosis y por 80 mg de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Polisorbato

Este medicamento contiene 0,15 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada de 40 mg equivalente a 0,30 mg/ml. Este medicamento contiene 0,3 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada de 80 mg equivalente a 0,30 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

Taltz 80 mg solución inyectable en pluma precargada

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 80 mg de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Polisorbato

Este medicamento contiene 0,30 mg de polisorbato 80 en cada pluma precargada de 80 mg equivalente a 0,30 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los estudios de psoriasis en placas no se ha evaluado la seguridad de Taltz en combinación con otros agentes inmunomoduladores o con fototerapia.

En los análisis farmacocinéticos de la población, la eliminación de ixekizumab no se vio afectada por la administración concomitante de corticosteroides orales, AINE, sulfasalazina o metotrexato.

Sustratos del citocromo P450

Los resultados de un estudio de interacción en pacientes con psoriasis de moderada a grave determinaron que la administración durante 12 semanas de ixekizumab con sustancias metabolizadas por CYP3A4 (es decir, midazolam), CYP2C9 (es decir, warfarina), CYP2C19 (es decir, omeprazol), CYP1A2 (es decir, cafeína) o CYP2D6 (es decir, dextrometorfano) no tiene impacto clínicamente significativo en la farmacocinética de estas sustancias.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 10 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de ixekizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Taltz en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si ixekizumab se excreta en la leche materna o se absorbe sistemáticamente tras la ingestión. Sin embargo, ixekizumab se excreta a niveles bajos en la leche de monos cynomolgus. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Taltz tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Taltz sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de la inyección (15,5 %) e infecciones del tracto respiratorio superior (16,4 %) (con mayor frecuencia nasofaringitis).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de los estudios clínicos y estudios poscomercialización (Tabla 1) se presentan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada órgano y sistema, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad. Además, las categorías de frecuencia para cada reacción adversa se basan en los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Un total de 8 956 pacientes han sido tratados con Taltz en ensayos clínicos con y sin enmascaramiento en psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y otras enfermedades autoinmunes. De ellos, 6 385 pacientes estuvieron expuestos a Taltz durante al menos un año, lo que representa de

forma acumulada una exposición de 19 833 paciente adulto-año, y 196 niños que representan de forma acumulada una exposición de 207 paciente-año.

Tabla 1. Lista de las reacciones adversas en los estudios clínicos y estudios poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
	Frecuentes	Infección por tiña Herpes simple (mucocutáneo)
	Poco frecuentes	Gripe Rinitis Candidiasis oral Conjuntivitis Celulitis
	Raras	Candidiasis esofágica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Angioedema
	Raras	Anafilaxia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	Poco frecuentes	Enfermedad inflamatoria intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria Erupción Eccema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección ^a

^a Ver sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección observadas con mayor frecuencia fueron eritema y dolor. Estas reacciones fueron principalmente de intensidad leve a moderada y no dieron lugar a la interrupción de Taltz.

En los estudios de psoriasis en placas en adultos, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 60 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 60 kg (25 % vs. 14 % para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de artritis psoriásica, las reacciones en el lugar de la inyección fueron más frecuentes en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 100 kg (24 % vs. 13 % para los grupos Q2W y Q4W combinados). En los estudios de espondiloartritis axial, las reacciones en el lugar de la inyección fueron similares en pacientes con un peso corporal < 100 kg en comparación con el grupo con un peso corporal ≥ 100 kg (14 % vs. 9 % para los grupos Q2W y Q4W combinados). El aumento de la frecuencia de las reacciones en el lugar de la inyección en los grupos Q2W y Q4W combinados no provocó un aumento de las interrupciones en los estudios de psoriasis en placas, artritis psoriásica o espondiloartritis axial.

Los resultados descritos anteriormente se obtuvieron con la formulación original de Taltz. En un estudio cruzado, aleatorizado, simple ciego en 45 sujetos sanos que comparó la formulación original con la formulación modificada, sin citrato, las puntuaciones de dolor en la Escala Visual Analógica

(EVA) obtenidas durante la inyección fueron estadísticamente significativamente más bajas con la formulación sin citrato frente a la formulación original (diferencia en la media de MC de la puntuación EVA -21,69) y 10 min después de la inyección (diferencia en la media de MC de la puntuación EVA -4,47).

Infecciones

Durante la fase controlada con placebo de los estudios clínicos de fase III de psoriasis en placas en adultos, se notificaron infecciones en el 27,2 % de los pacientes tratados con Taltz hasta las 12 semanas comparado con el 22,9 % de los pacientes tratados con placebo.

La mayoría de las infecciones se consideraron no graves y de intensidad leve a moderada, la mayoría no necesitó interrupción del tratamiento. Aparecieron infecciones graves en 13 (0,6 %) de los pacientes tratados con Taltz y en 3 (0,4 %) de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4). Las infecciones se notificaron durante todo el periodo de tratamiento en el 52,8 % de los pacientes tratados con Taltz (46,9 por 100 paciente-año). En el 1,6 % de los pacientes tratados con Taltz (1,5 por 100 paciente-año) se notificaron infecciones graves.

Las tasas de infección observadas en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial fueron similares a las observadas en los estudios de psoriasis en placas a excepción de la frecuencia de gripe y conjuntivitis, reacciones adversas que fueron frecuentes en pacientes con artritis psoriásica.

Evaluación de laboratorio de la neutropenia y trombocitopenia

En los estudios de psoriasis en placas, el 9 % de los pacientes que recibieron Taltz desarrollaron neutropenia. En la mayoría de los casos, el recuento de neutrófilos en sangre fue $\geq 1\,000$ células/mm³. Estos niveles de neutropenia pueden persistir, fluctuar o ser transitorios. El 0,1 % de los pacientes que recibieron Taltz, mostraron un recuento de neutrófilos $< 1\,000$ células/mm³. En general, la neutropenia no necesitó la interrupción de Taltz. El 3 % de los pacientes expuestos a Taltz pasaron de un valor de plaquetas normal en el nivel basal a un valor de plaquetas entre $< 150\,000$ células/mm³ y $\geq 75\,000$ células/mm³. La trombocitopenia puede persistir, fluctuar o ser transitoria.

La frecuencia de neutropenia y trombocitopenia en los estudios clínicos de artritis psoriásica y espondiloartritis axial es similar a la observada en los estudios de psoriasis en placas.

Inmunogenicidad

Aproximadamente el 9-17 % de los pacientes adultos con psoriasis en placas tratados con Taltz a la dosis terapéutica recomendada, desarrollaron anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y no asociados con reducción de la respuesta clínica de hasta 60 semanas de tratamiento. Sin embargo, aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados con Taltz tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados que se asociaron a concentraciones bajas de fármaco y a respuesta clínica reducida.

Aproximadamente el 11 % de los pacientes tratados con Taltz con artritis psoriásica a la dosis terapéutica recomendada hasta 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos y aproximadamente el 8 % tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados. No se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos neutralizantes y el impacto sobre la concentración o eficacia del fármaco.

En los pacientes pediátricos con psoriasis tratados con Taltz a la dosis terapéutica recomendada hasta 12 semanas, 21 pacientes (18 %) desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente la mitad fueron a títulos bajos y 5 pacientes (4 %) tuvieron anticuerpos neutralizantes confirmados asociados con concentraciones bajas de fármaco. No hubo asociación con la respuesta clínica ni con efectos adversos.

El 5,2 % de los pacientes tratados con Taltz con espondilitis anquilosante a la dosis terapéutica recomendada hasta 16 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, la mayoría de los cuales fueron a títulos bajos, y el 1,5 % (3 pacientes) tuvieron anticuerpos neutralizantes (AcN). En estos 3 pacientes, las muestras positivas para AcN tenían concentraciones bajas de ixekizumab y ninguno de estos

pacientes alcanzó una respuesta ASAS40. El 8,9 % de los pacientes tratados con Taltz con espondiloartritis axial no radiográfica a la dosis terapéutica recomendada durante un máximo de 52 semanas desarrolló anticuerpos antifármaco, todos ellos a títulos bajos; ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes y no se observó ninguna asociación aparente entre la presencia de anticuerpos antifármaco y la concentración, eficacia o seguridad del fármaco.

En ninguna de las indicaciones se ha establecido con claridad una asociación entre inmunogenicidad y acontecimientos adversos que aparecieron con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad observado en los niños con psoriasis en placas tratados con Taltz cada 4 semanas es consistente con el perfil de seguridad de los pacientes adultos con psoriasis en placas, con la excepción de las frecuencias de conjuntivitis, gripe y urticaria, que fueron frecuentes. La enfermedad inflamatoria intestinal también fue más frecuente en los pacientes pediátricos, aunque seguía siendo poco frecuente. En el ensayo clínico pediátrico, la enfermedad de Crohn se produjo en el 0,9 % de los pacientes del grupo de Taltz y en el 0 % de los pacientes del grupo de placebo durante las 12 semanas del período controlado por placebo. La enfermedad de Crohn se produjo en un total de 4 pacientes tratados con Taltz (2,0 %) durante la combinación del período controlado con placebo y el de mantenimiento del ensayo clínico pediátrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Durante los estudios clínicos se han administrado por vía subcutánea dosis de hasta 180 mg sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. En estudios clínicos, se han notificado sobredosis de hasta 240 mg, por vía subcutánea, como una administración única, sin ningún acontecimiento adverso grave.

En caso de sobredosis se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC13

Mecanismo de acción

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 que se une con una afinidad alta ($< 3 \text{ pm}$) y de forma específica a la interleuquina 17A (tanto a la IL-17A como a la IL-17A/F). Concentraciones elevadas de IL-17A se asocian con la patogénesis de la psoriasis mediante promoción de la activación y proliferación queratinocítica, así como en la patogénesis de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial, al provocar una inflamación que conduce a una erosión ósea y a la formación patológica de hueso nuevo. La neutralización de la IL-17A por ixekizumab inhibe estas acciones. Ixekizumab no se une a los ligandos IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E o IL-17F.

Estudios de unión *in vitro* confirmaron que ixekizumab no se une a los receptores humanos Fcγ I, IIa y IIIa ni al componente del complemento C1q.

Efectos farmacodinámicos

Ixekizumab modula las respuestas biológicas que están inducidas o reguladas por la IL-17A. Basado en datos de biopsias de piel psoriásica procedentes de un estudio de fase I, se observó una tendencia relacionada con la dosis hacia una disminución del grosor epidérmico, número de queratinocitos proliferantes, células T y de células dendríticas, así como reducciones de los marcadores inflamatorios locales desde los niveles iniciales al día 43. Como consecuencia directa el tratamiento con ixekizumab reduce el eritema, así como la induración y descamación presente en las lesiones de la psoriasis en placas.

Ixekizumab ha demostrado que reduce (en la primera semana de tratamiento) los niveles de proteína C reactiva, que es un marcador de la inflamación.

Eficacia clínica y seguridad

Psoriasis en placas en adultos

La eficacia y seguridad de ixekizumab se evaluó en tres estudios fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes adultos (N=3 866) con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos a fototerapia o a tratamiento sistémico (UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3). La eficacia y seguridad de ixekizumab se evaluó también frente a etanercept (UNCOVER-2 y UNCOVER-3). Los pacientes aleatorizados a ixekizumab con un sPGA (0,1) (*static Physician Global Assessment*, sPGA por sus siglas en inglés) respondedores a la semana 12 volvieron a ser aleatorizados para recibir placebo o ixekizumab durante 48 semanas adicionales (UNCOVER-1 y UNCOVER-2). Los pacientes aleatorizados a placebo, etanercept o ixekizumab no respondedores debido al sPGA (0,1), recibieron ixekizumab durante 48 semanas. Además, la eficacia y seguridad a largo plazo se evaluó en los tres estudios hasta un total de 5 años en los pacientes que participaron durante todo el estudio.

El 64 % de los pacientes había recibido previamente tratamiento sistémico (biológico, sistémico convencional o psoralenos más radiación ultravioleta A (PUVA)), el 43,5 % fototerapia previa, el 49,3 % un tratamiento sistémico convencional previo y el 26,4 % tratamiento previo con biológicos. El 14,9 % recibieron al menos un agente anti-TNF alfa y el 8,7 % un anti IL-12/IL-23. El 23,4 % de los pacientes tenía antecedentes de artritis psoriásica de base.

En los tres estudios las covariables primarias de eficacia fueron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI75 (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI por sus siglas en inglés) y una respuesta del sPGA de “0” (“blanqueamiento completo”) o 1 (“afectación mínima”) a la semana 12 frente a placebo. La mediana en la puntuación PASI basal fue de 17,4 a 18,3. Entre el 48,3 % y el 51,2 % de los pacientes tuvieron una puntuación del sPGA basal de grave a muy grave y el valor basal medio en la escala de puntuación numérica para prurito (*itch Numerical Rating Scale*, itch NRS por sus siglas en inglés) fue desde 6,3 a 7,1.

Respuesta clínica a las 12 semanas

En el UNCOVER-1 se aleatorizó a 1 296 pacientes (1:1:1) para recibir placebo o ixekizumab (80 mg cada dos o cada cuatro semanas [Q2W o Q4W] tras una dosis de inicio de 160 mg) durante 12 semanas.

Tabla 2. Resultados de eficacia a la semana 12 en el UNCOVER-1

Variables	Número de pacientes (%)			Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)	
	Placebo (N = 431)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 432)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 433)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA de “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima)	14 (3,2)	330 (76,4) ^a	354 (81,8) ^a	73,1 (68,8; 77,5)	78,5 (74,5; 82,5)
sPGA de “0” (blanqueamiento completo)	0	149 (34,5) ^a	160 (37,0) ^a	34,5 (30,0; 39,0)	37,0 (32,4; 41,5)
PASI 75	17 (3,9)	357 (82,6) ^a	386 (89,1) ^a	78,7 (74,7; 82,7)	85,2 (81,7; 88,7)
PASI 90	2 (0,5)	279 (64,6) ^a	307 (70,9) ^a	64,1 (59,6; 68,7)	70,4 (66,1; 74,8)
PASI 100	0	145 (33,6) ^a	153 (35,3) ^a	33,6 (29,1; 38,0)	35,3 (30,8; 39,8)
Reducción ≥ 4 en la itch NRS ^b	58 (15,5)	305 (80,5) ^a	336 (85,9) ^a	65,0 (59,5; 70,4)	70,4 (65,4; 75,5)

Abreviaturas: N = número de pacientes pertenecientes a la población por intención de tratar

Nota: los pacientes para los que faltaban datos se asignaron a la clasificación como no respondedores

^a $p < 0,001$ comparado con placebo

^b Pacientes con una puntuación en la itch NRS ≥ 4 en el basal: placebo N = 374, ixekizumab 80 mg Q4W N = 379, ixekizumab 80 mg Q2W N = 391

En el UNCOVER-2 se aleatorizó a 1 224 pacientes (1:2:2:2) para recibir placebo, ixekizumab (80 mg cada dos o cada cuatro semanas [Q2W o Q4W] tras una dosis de inicio de 160 mg) o etanercept 50 mg dos veces a la semana durante 12 semanas.

Tabla 3. Resultados de eficacia a la semana 12 en el UNCOVER-2

Variables	Número de pacientes (%)				Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)	
	Placebo (N = 168)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 347)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 351)	Etanercept 50 mg dos veces a la semana (N = 358)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA de “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima)	4 (2,4)	253 (72,9) ^{a,b}	292 (83,2) ^{a,b}	129 (36,0) ^a	70,5 (65,3; 75,7)	80,8 (76,3; 85,4)
sPGA de “0” (blanqueamiento completo)	1 (0,6)	112 (32,3) ^{a,b}	147 (41,9) ^{a,b}	21 (5,9) ^c	31,7 (26,6; 36,7)	41,3 (36,0; 46,6)
PASI 75	4 (2,4)	269 (77,5) ^{a,b}	315 (89,7) ^{a,b}	149 (41,6) ^a	75,1 (70,2; 80,1)	87,4 (83,4; 91,3)
PASI 90	1 (0,6)	207 (59,7) ^{a,b}	248 (70,7) ^{a,b}	67 (18,7) ^a	59,1 (53,8; 64,4)	70,1 (65,2; 75,0)
PASI 100	1 (0,6)	107 (30,8) ^{a,b}	142 (40,5) ^{a,b}	19 (5,3) ^c	30,2 (25,2; 35,2)	39,9 (34,6; 45,1)
Reducción ≥ 4 en la itch NRS ^d	19 (14,1)	225 (76,8) ^{a,b}	258 (85,1) ^{a,b}	177 (57,8) ^a	62,7 (55,1; 70,3)	71,1 (64,0; 78,2)

Abreviaturas: N = número de pacientes pertenecientes a la población por intención de tratar

Nota: los pacientes para los que faltaban datos se asignaron a la clasificación como no respondedores.

^a $p < 0,001$ comparado con placebo

^b $p < 0,001$ comparado con etanercept

^c $p < 0,01$ comparado con placebo

^d Pacientes con una puntuación en la itch NRS ≥ 4 en el basal: placebo N = 135, ixekizumab 80 mg Q4W N = 293, ixekizumab 80 mg Q2W N = 303, etanercept N = 306

En el UNCOVER-3 se aleatorizó a 1 346 pacientes (1:2:2:2) para recibir placebo o ixekizumab (80 mg cada dos o cada cuatro semanas [Q2W o Q4W] tras una dosis de inicio de 160 mg) o etanercept 50 mg dos veces a la semana durante 12 semanas.

Tabla 4. Resultados de eficacia en la semana 12 en el UNCOVER-3

Variables	Número de pacientes (%)				Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)	
	Placebo (N = 193)	Ixekizumab 80 mg Q4W (N = 386)	Ixekizumab 80 mg Q2W (N = 385)	Etanercept 50 mg dos veces a la semana (N = 382)	Ixekizumab 80 mg Q4W	Ixekizumab 80 mg Q2W
sPGA de “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima)	13 (6,7)	291 (75,4) ^{a,b}	310 (80,5) ^{a,b}	159 (41,6) ^a	68,7 (63,1; 74,2)	73,8 (68,5; 79,1)
sPGA de “0” (blanqueamiento completo)	0	139 (36,0) ^{a,b}	155 (40,3) ^{a,b}	33 (8,6) ^a	36,0 (31,2; 40,8)	40,3 (35,4; 45,2)
PASI 75	14 (7,3)	325 (84,2) ^{a,b}	336 (87,3) ^{a,b}	204 (53,4) ^a	76,9 (71,8; 82,1)	80,0 (75,1; 85,0)
PASI 90	6 (3,1)	252 (65,3) ^{a,b}	262 (68,1) ^{a,b}	98 (25,7) ^a	62,2 (56,8; 67,5)	64,9 (59,7; 70,2)
PASI 100	0	135 (35,0) ^{a,b}	145 (37,7) ^{a,b}	28 (7,3) ^a	35 (30,2; 39,7)	37,7 (32,8; 42,5)
Reducción ≥ 4 en la itch NRS ^c	33 (20,9)	250 (79,9) ^{a,b}	264 (82,5) ^{a,b}	200 (64,1) ^a	59,0 (51,2; 66,7)	61,6 (54,0; 69,2)

Abreviaturas: N = número de pacientes pertenecientes a la población por intención de tratar

Nota: los pacientes para los que faltaban datos se asignaron a la clasificación como no respondedores

^a $p < 0,001$ comparado con placebo

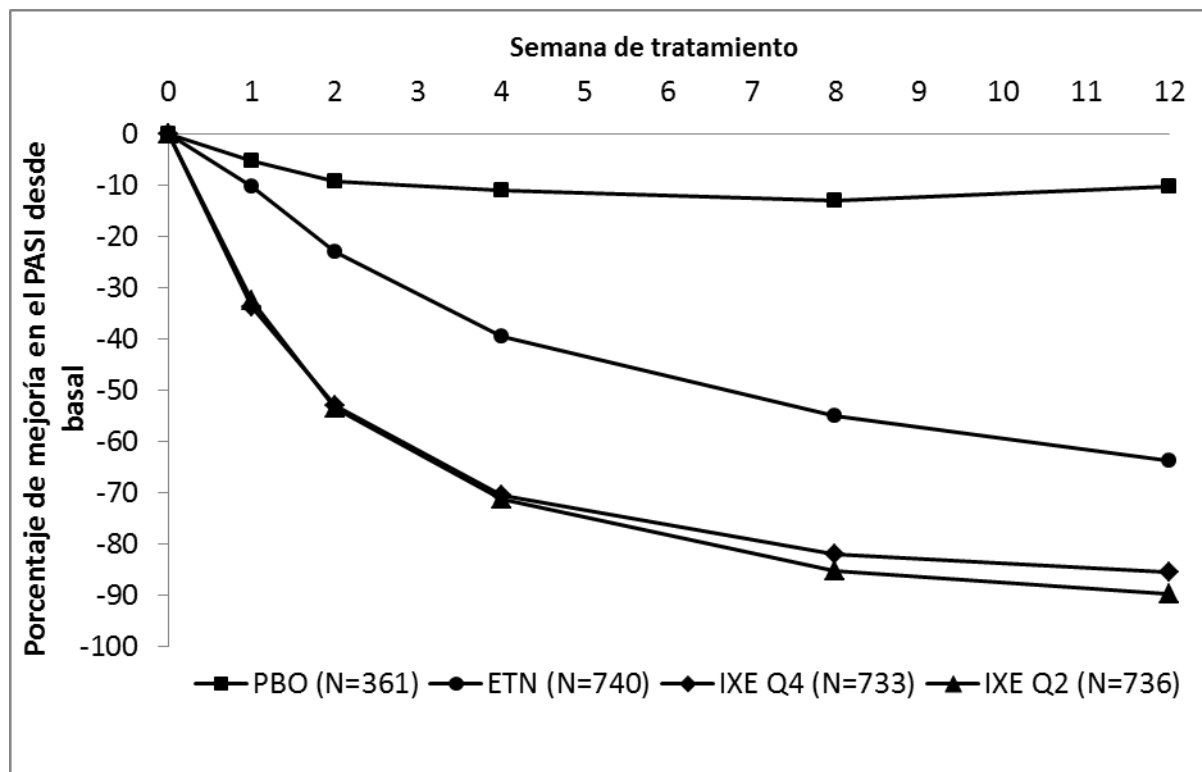
^b $p < 0,001$ comparado con etanercept

^c Pacientes con una puntuación en la itch NRS ≥ 4 en el basal: placebo N = 158, ixekizumab 80 mg Q4W N = 313, ixekizumab 80 mg Q2W N = 320, etanercept N = 312

Ixekizumab se asoció con un rápido comienzo de eficacia con una reducción > 50 % en el PASI medio a la semana 2 (Figura 1). A la semana 1, el porcentaje de pacientes que alcanzó el PASI 75 fue significativamente mayor con ixekizumab en comparación con placebo y etanercept.

Aproximadamente el 25 % de los pacientes tratados con ixekizumab, alcanzaron una puntuación PASI < 5 a la semana 2, más del 55 % alcanzó una puntuación PASI < 5 a la semana 4 y aumentó hasta el 85 % a la semana 12 (comparado con el 3 %, 14 % y 50 % para etanercept). A la semana 1, se vieron mejoras significativas en la gravedad del prurito en los pacientes tratados con ixekizumab.

Figura 1. Puntuación PASI, porcentaje de mejoría de cada visita tras el basal (*modified Baseline Observed Carried Forward*, mBOCF por sus siglas en inglés) en la población por intención de tratar durante el periodo de inducción de dosis - UNCOVER-2 y UNCOVER-3



La eficacia y seguridad de ixekizumab se demostró independientemente de la edad, sexo, raza, peso corporal, gravedad del PASI basal, localización de las placas, concurrencia de la artritis psoriásica y del tratamiento previo con un biológico. Ixekizumab fue eficaz en pacientes sin antecedentes de tratamiento sistémico, sin antecedentes de tratamiento biológico, en pacientes previamente expuestos a un tratamiento biológico anti-TNF y en los pacientes que habían fracasado con un tratamiento previo con un biológico anti-TNF.

En los pacientes identificados como no respondedores a etanercept debido a un sPGA (0,1) a la semana 12 en el UNCOVER-2 (N=200), tras un periodo de lavado de 4 semanas, se les cambió el tratamiento a ixekizumab 80 mg Q4W. Después de 12 semanas de tratamiento con ixekizumab, el 73 % y 83,5 % de los pacientes alcanzaron un sPGA (0,1) y un PASI 75, respectivamente.

En 2 estudios clínicos que incluyeron un comparador activo (UNCOVER-2 y UNCOVER-3), el índice de reacciones adversas graves fue 1,9 % tanto para etanercept como para ixekizumab, y la tasa de interrupción debido a efectos adversos fue de 1,2 % para etanercept y 2,0 % para ixekizumab. La tasa de infecciones fue 21,5 % para etanercept y 26,0 % para ixekizumab, siendo 0,4 % graves para etanercept y 0,5 % para ixekizumab.

Mantenimiento de la respuesta a la semana 60 y hasta los 5 años

Los pacientes inicialmente aleatorizados a ixekizumab y que fueron respondedores a la semana 12 (esto es puntuación sPGA de 0 o 1) en el UNCOVER-1 y UNCOVER-2 fueron realeatorizados para recibir tratamiento durante 48 semanas adicionales con: placebo o ixekizumab (80 mg cada 4 o 12 semanas [Q4W o Q12W]).

Para pacientes respondedores a la semana 12 con un sPGA (0,1), que fueron realeatorizados a una retirada del tratamiento (esto es, placebo), la mediana del tiempo de recaída (sPGA $\geq$ 3) fue de 164 días en los estudios integrados UNCOVER-1 y UNCOVER-2. Entre estos pacientes, el 71,5 % volvió a alcanzar una respuesta sPGA (0,1) en las 12 semanas siguientes a la reinstauración del tratamiento con ixekizumab 80 mg Q4W.

Tabla 5. Mantenimiento de la respuesta y eficacia a la semana 60 (Estudios UNCOVER-1 y UNCOVER-2)

Variables	Número de pacientes (%)				Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)	
	80 mg Q4W (inducción)/ Placebo (mantenimiento) (N = 191)	80 mg Q2W (inducción)/ Placebo (mantenimiento) (N = 211)	80 mg Q4W (inducción)/ 80 mg Q4W (mantenimiento) (N = 195)	80 mg Q2W (inducción)/ 80 mg Q4W (mantenimiento) (N = 221)	80 mg Q4W (inducción)/ 80 mg Q4W (mantenimiento)	80 mg Q2W (inducción) / 80 mg Q4W (mantenimiento)
Mantenimiento de sPGA de “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima)	12 (6,3)	16 (7,6)	134 (68,7) ^a	173 (78,3) ^a	62,4 (55,1; 69,8)	70,7 (64,2; 77,2)
Mantenimiento o logro de sPGA 0 (blanqueamiento completo)	3 (1,6)	6 (2,8)	96 (49,2) ^a	130 (58,8) ^a	47,7 (40,4; 54,9)	56,0 (49,1; 62,8)
Mantenimiento o logro de PASI 75	15 (7,9)	19 (9,0)	145 (74,4) ^a	184 (83,3) ^a	66,5 (59,3; 73,7)	74,3 (68,0; 80,5)
Mantenimiento o logro PASI 90	9 (4,7)	10 (4,7)	130 (66,7) ^a	169 (76,5) ^a	62,0 (54,7; 69,2)	71,7 (65,4; 78,0)
Mantenimiento o logro de PASI 100	3 (1,6)	6 (2,8)	97 (49,7) ^a	127 (57,5) ^a	48,2 (40,9; 55,4)	54,6 (47,7; 61,5)

Abreviaturas: N = número de pacientes pertenecientes a la población de análisis

Nota: los pacientes para los que faltaban datos se contabilizaron como no respondedores

^a $p < 0,001$ comparada con placebo

Ixekizumab fue eficaz en el mantenimiento de la respuesta en pacientes sin antecedentes de tratamiento sistémico, sin antecedentes de tratamiento biológico, en pacientes previamente expuestos a un anti-TNF/biológico y en pacientes que habían fracasado con un tratamiento anti-TNF/biológico.

A la semana 12 se demostraron mejoras significativamente mayores desde niveles basales en comparación con placebo y etanercept en la psoriasis ungueal (medidos según la escala *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI por sus siglas en inglés]), en psoriasis del cuero cabelludo (medido según la escala *Psoriasis Scalp Severity Index* [PSSI por sus siglas en inglés]) y en psoriasis palmoplantar (medido según la escala *Psoriasis Palmoplantar Severity Index* [PPASI por sus siglas en inglés]) y se mantuvieron a la semana 60 en aquellos pacientes tratados con ixekizumab quienes habían sido respondedores por sPGA (0,1) a la semana 12.

De 591 sujetos que recibieron ixekizumab Q2W durante el período de inducción y posteriormente Q4W, en los estudios UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3, 427 sujetos completaron 5 años de tratamiento con ixekizumab; entre estos, 101 pacientes requirieron un aumento de la dosis. Entre los pacientes que completaron la evaluación de la semana 264 (N=427), se observó que 295 pacientes (69 %), 289 pacientes (68 %) y 205 pacientes (48 %) tenían una respuesta sPGA (0,1), PASI 90 y PASI 100, respectivamente, en la semana 264. En el UNCOVER-1 y UNCOVER-2, se recopiló el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI por sus siglas en inglés) después del período de inducción y se observó que 113 pacientes (66 %) tenían una respuesta DLQI (0,1).

Calidad de vida/resultados percibidos por los pacientes

A la semana 12 y a lo largo de los estudios, ixekizumab se asoció con una mejoría estadísticamente significativa de la Calidad de Vida relacionada con la Salud medida por los intervalos de descenso medio desde el nivel basal en el DLQI (ixekizumab 80 mg Q2W desde -10,2 a -11,1, ixekizumab 80 mg Q4W desde -9,4 a -10,7, etanercept desde -7,7 a -8,0 y placebo desde -1,0 a -2,0). Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con ixekizumab, logró un DLQI de 0 o 1. A lo largo de los estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con ixekizumab, alcanzó una reducción de ≥ 4 puntos en la Itch NRS a la semana 12 (84,6 % para ixekizumab Q2W, 79,2 % para ixekizumab Q4W y 16,5 % para placebo) y el beneficio se mantuvo a lo largo del tiempo hasta la semana 60 en pacientes tratados con ixekizumab que fueron respondedores a la semana 12 por tener un sPGA (0 o 1). No hubo ninguna evidencia de empeoramiento de la depresión durante las 60 semanas de tratamiento con ixekizumab valorado por el *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report*.

Estudios comparativos directos poscomercialización

IXORA-S: En un estudio doble ciego ixekizumab fue superior frente a ustekinumab en el objetivo primario del estudio respuesta PASI 90 a la semana 12 (Tabla 6). El inicio de la respuesta para PASI 75 fue superior ya en la semana 2 ($p < 0,001$) y para PASI 90 y PASI 100 en la semana 4 ($p < 0,001$). La superioridad de ixekizumab frente a ustekinumab se demostró también en los subgrupos estratificados por peso.

Tabla 6. Tasas de respuestas PASI del estudio comparativo ixekizumab frente a ustekinumab

	Semana 12		Semana 24		Semana 52	
	Ixekizumab*	Ustekinumab**	Ixekizumab*	Ustekinumab**	Ixekizumab*	Ustekinumab**
Pacientes (n)	136	166	136	166	136	166
PASI 75, n (%)	120 (88,2 %)	114 (68,7 %)	124 (91,2 %)	136 (81,9 %)	120 (88,2 %)§§	126 (75,9 %)
PASI 90, n (%)	99 (72,8 %)§	70 (42,2 %)	113 (83,1 %)	98 (59,0 %)	104 (76,5 %)§§	98 (59,0 %)
PASI 100, n (%)	49 (36,0 %)	24 (14,5 %)	67 (49,3 %)	39 (23,5 %)	71 (52,2 %)§	59 (35,5 %)

*Ixekizumab 160 mg administrado como una dosis de carga seguida de 80 mg a las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12 y después 80 mg cada 4 semanas

**Dosis en función del peso: Los pacientes tratados con ustekinumab recibieron dosis de 45 mg o 90 mg a las semanas 0 y 4, seguidas por la misma dosis cada 12 semanas hasta la semana 52 (dosificadas por peso según la posología aprobada)

§valores p frente a ustekinumab: $p < 0,001$ (valor p solo proporcionado por el objetivo primario)

IXORA-R: La eficacia y seguridad de ixekizumab fue también investigada en un estudio aleatorio, doble ciego, de grupos paralelos, de 24 semanas de duración, que comparó ixekizumab con guselkumab, siendo ixekizumab superior ya en la semana 4 en lograr el aclaramiento completo de la piel y en el objetivo primario del estudio (PASI 100 en la semana 12) y no inferior a PASI 100 en la semana 24 (Tabla 7).

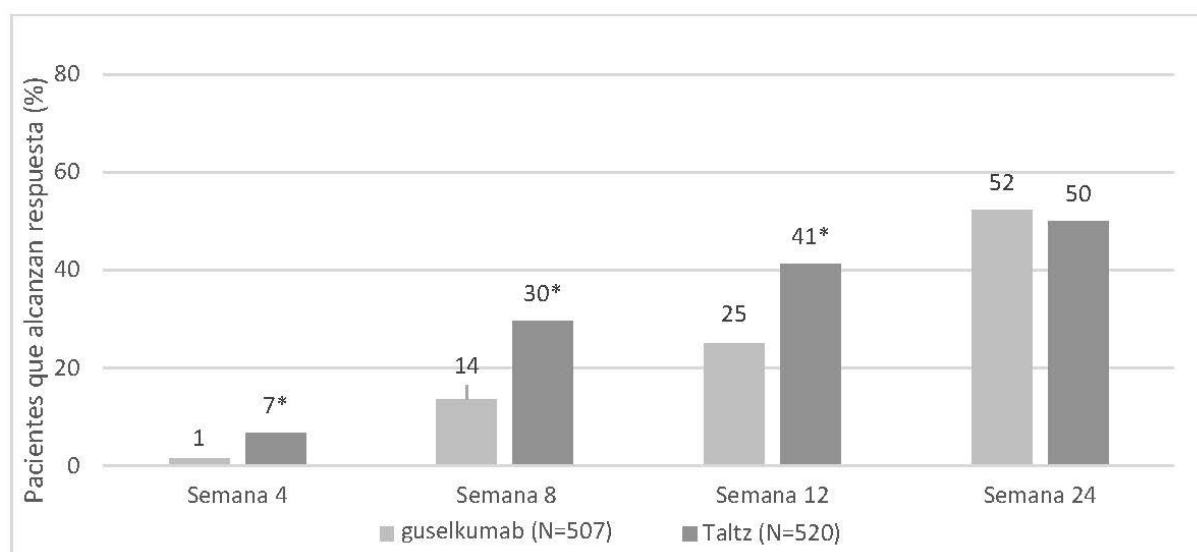
Tabla 7. Respuestas de eficacia del estudio comparativo ixekizumab frente a guselkumab, población por intención de tratar^a

Variable	Punto temporal	Guselkumab (N=507) respuesta, n (%)	Ixekizumab (N=520) respuesta, n (%)	Diferencia (IXE - GUS), % (IC)	p-valor
Objetivo primario					
PASI 100	Semana 12	126 (24,9)	215 (41,3)	16,5 (10,8; 22,2)	< 0,001
Principales objetivos secundarios					
PASI 75	Semana 2	26 (5,1)	119 (22,9)	17,8 (13,7; 21,8)	< 0,001
PASI 90	Semana 4	40 (7,9)	109 (21,0)	13,1 (8,9; 17,3)	< 0,001
PASI 100	Semana 4	7 (1,4)	35 (6,7)	5,4 (3,0; 7,7)	< 0,001
PASI 90	Semana 8	182 (35,9)	304 (58,5)	22,6 (16,6; 28,5)	< 0,001
sPGA (0)	Semana 12	128 (25,2)	218 (41,9)	16,7 (11,0; 22,4)	< 0,001
PASI 50	Semana 1	47 (9,3)	143 (27,5)	18,2 (13,6; 22,8)	< 0,001
PASI 100	Semana 8	69 (13,6)	154 (29,6)	16,0 (11,1; 20,9)	< 0,001
PASI 100	Semana 24	265 (52,3)	260 (50,0)	-2,3 (-8,4; 3,8)	0,414

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GUS = guselkumab; IXE = ixekizumab; N = número de pacientes pertenecientes a la población de análisis; n = número de pacientes en la categoría especificada; PASI = índice de la severidad del área de psoriasis; sPGA = static Physician Global Assessment.

^a Las variables se establecieron en este orden

Figura 2. PASI 100 en las semanas 4, 8, 12 y 24, INR



*p<0,001 vs guselkumab en las semanas 4, 8 y 12

INR = Imputación de no respondedor

Eficacia en psoriasis genital

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (IXORA-Q) se llevó a cabo en 149 pacientes adultos (24 % mujeres) con psoriasis genital de moderada a grave (puntuación del sPGA genital ≥ 3), un área mínima de superficie corporal afectada (BSA) del 1 % (60,4 % tenían una BSA ≥ 10 %) y fallo previo o intolerancia a al menos un tratamiento tópico para psoriasis genital. Los pacientes tenían al menos psoriasis en placas moderada (definida como puntuación de sPGA ≥ 3 y que fueran candidatos para fototerapia y/o tratamiento sistémico) durante al menos 6 meses.

Los pacientes aleatorizados a ixekizumab recibieron una dosis inicial de 160 mg seguida de 80 mg cada 2 semanas durante 12 semanas. La variable primaria fue la proporción de pacientes que

alcanzaron una respuesta de al menos un “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima) en el sPGA genital (sPGA genital 0/1). A la semana 12, más pacientes en el grupo de ixekizumab que en el grupo placebo alcanzaron un sPGA genital 0/1 y un sPGA 0/1 de forma significativa y con independencia del BSA basal (BSA basal 1 % - < 10 % respecto al de ≥ 10 %: sPGA genital “0” o “1”: ixekizumab 71 %, respecto al 75 %; placebo: 0 %, respecto al 13 %). Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con ixekizumab alcanzó una reducción de los resultados percibidos por los pacientes (PROs por sus siglas en inglés) de la gravedad de dolor genital, prurito genital, impacto de la psoriasis genital en la actividad sexual, y Dermatology Quality of Life Index (DLQI por sus siglas en inglés).

Tabla 8. Resultados de eficacia a la semana 12 en adultos con psoriasis genital en el estudio IXORA-Q; INR^a

Variables	Ixekizumab	Placebo	Diferencias respecto a placebo (IC 95%)
Número de pacientes aleatorizados (N)	N=75	N=74	
sPGA genital de “0” o “1”	73 %	8 %	65 % (53 %, 77 %)
sPGA de “0” o “1”	73 %	3 %	71 % (60 %, 81 %)
DLQI 0,1 ^b	45 %	3 %	43 % (31 %, 55 %)
N con puntuación basal ≥ 3 en la NRS para el prurito en la GPSS	N=62	N=60	
GPSS para prurito genital (≥ 3 puntos de mejora)	60 %	8 %	51 % (37 %, 65 %)
N con puntuación basal ≥ 2 en el ítem 2 del SFQ	N=37	N=42	
Puntuación del ítem 2 de la SFQ, “0” (sin limitación alguna) o “1” (raramente limitada)	78 %	21 %	57 % (39 %, 75 %)

^aAbreviaturas: INR = imputación de no respondedor; sPGA = static Physician Global Assessment; GPSS = Escala de Síntomas de Psoriasis Genital; SFQ= Cuestionario de Frecuencia Sexual; DLQI = Dermatology Quality of Life Index; ^b Una puntuación total en la DLQI de 0,1 indica que la enfermedad de la piel no tiene ningún efecto en absoluto en la calidad de vida del paciente. Un sPGA de “0” o “1” equivalente a “blanqueamiento completo” o “afectación mínima”; NRS = escala de puntuación numérica

Psoriasis en placas pediátrica

Un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo (IXORA-Peds) incluyó 201 niños de 6 a menos de 18 años, con psoriasis en placas de moderada a grave (definida por una puntuación sPGA ≥ 3 , una afectación ≥ 10 % de la superficie corporal, y una puntuación PASI ≥ 12) que eran candidatos a recibir fototerapia o tratamiento sistémico, o que no estaban controlados adecuadamente con tratamiento tópico.

Los pacientes fueron aleatorizados a placebo (n=56), etanercept (n=30) o ixekizumab (n=115) con una dosis estratificada según el peso:

- < 25 kg: 40 mg en la semana 0 seguido de 20 mg Q4W (n=4)
- 25 kg a 50 kg: 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg Q4W (n=50)
- > 50 kg: 160 mg en la semana 0 seguido de 80 mg Q4W (n=147)

Los pacientes aleatorizados a etanercept (pacientes con psoriasis grave) recibieron 0,8 mg/kg, sin exceder los 50 mg por dosis, todas las semanas desde la semana 0 hasta la semana 11.

La respuesta al tratamiento se evaluó después de 12 semanas y se definió por la proporción de pacientes que alcanzaron la variable co-primaria: una puntuación sPGA de “0” (blanqueamiento completo) o “1” (afectación mínima) con una mejora de al menos 2 puntos con respecto al inicio y la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción en la puntuación PASI de al menos el 75 % (PASI 75) con respecto al inicio.

Otros resultados evaluados a la semana 12 incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron PASI 90, PASI 100, sPGA de "0" y una mejora en la gravedad del picor medida por una reducción de al menos 4 puntos en una escala de puntuación numérica para prurito (*itch Numerical Rating Scale*, itch NRS por sus siglas en inglés) de 11 puntos.

Los pacientes tenían una mediana de puntuación en el PASI inicial de 17 en un margen de 12 a 49. La mediana de puntuación de sPGA inicial era grave o muy grave en el 49 %. De todos los pacientes, el 22 % había recibido fototerapia previa y el 32 % había recibido tratamiento sistémico convencional previo para el tratamiento de la psoriasis.

El 25 % de los pacientes (n=43) eran menores de 12 años (el 14% de los pacientes [n=24] tenían de 6 a 9 años y el 11% de los pacientes [n=19] tenían de 10 a 11 años); el 75% (n=128) tenían 12 años o más.

Los datos de respuesta clínica se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Resultados de eficacia en pacientes pediátricos con psoriasis en placas, INR

Variables	Ixekizumab ^a (N=115) n (%)	Placebo (N=56) n (%)	Diferencia vs placebo (IC 95 %)	Etanercept ^b (N=30) n (%)	Diferencia vs etanercept (IC 95 %) ^b
sPGA "0" (blanqueamiento completo) o "1" (afectación mínima) ^c					
Semana 4	55 (48)	4 (7)	40,7 (29,3; 52,0) ^f	0(0)	36,8 (21,5; 52,2)
Semana 12 ^c	93 (81)	6 (11)	70,2 (59,3; 81,0) ^f	16 (53)	23,0 (0,6; 45,4)
sPGA "0" (blanqueamiento completo) ^d	60 (52)	1 (2)	50,4 (40,6; 60,2) ^f	5 (17)	46,5 (26,2; 66,8)
PASI 75					
Semana 4	62 (54)	5 (9)	45,0 (33,2; 56,8) ^f	3 (10)	34,7 (15,6; 53,8)
Semana 12 ^c	102 (89)	14 (25)	63,7 (51,0; 76,4) ^f	19 (63)	20,9 (0,1; 41,7)
PASI 90 ^d	90 (78)	3 (5)	72,9 (63,3; 82,5) ^f	12 (40)	36,3 (14,2; 58,5)
PASI 100 ^d	57 (50)	1 (2)	47,8 (38,0; 57,6) ^f	5 (17)	43,9 (23,4; 64,3)
Itch NRS (mejoría $\geq$ 4 puntos) ^{d, e}	59 (71)	8 (20)	51,1 (35,3; 66,9) ^f	No evaluado	---

Abreviaturas: N = número de pacientes en la población con intención de tratar; INR = imputación de no respondedor.

^a En la semana 0, los pacientes recibieron 160 mg, 80 mg, o 40 mg de ixekizumab, seguido de 80 mg, 40 mg, o 20 mg cada 4 semanas, dependiendo de la categoría del peso, durante 12 semanas.

^b Las comparaciones con etanercept se realizaron dentro de la subpoblación de pacientes con psoriasis grave fuera de Estados Unidos y Canadá (N para ixekizumab = 38).

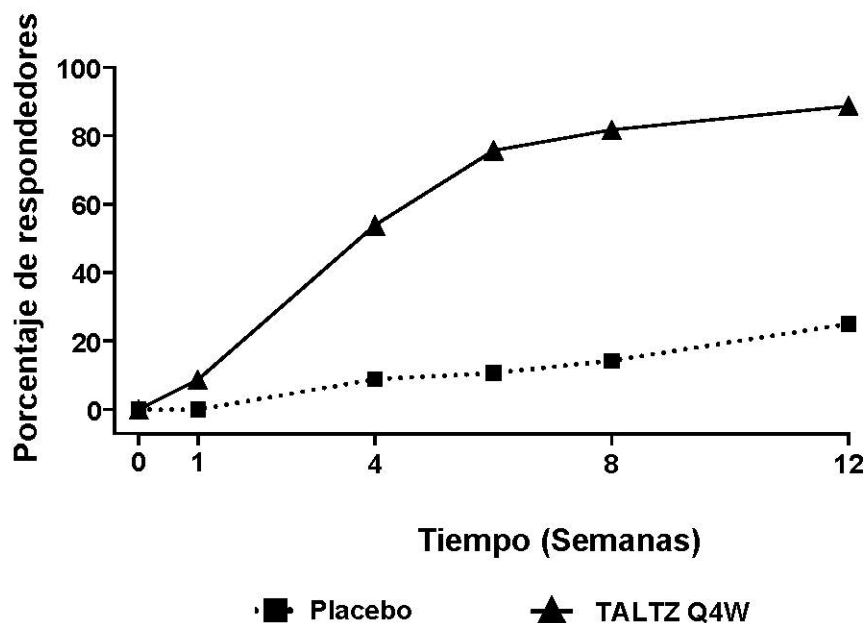
^c Variable co-primaria.

^d Resultados a la semana 12.

^e Itch NRS (mejoría $\geq$ 4 puntos) en pacientes con una puntuación Itch NRS $\geq$ 4 inicial. El número de pacientes ITT con una puntuación inicial Itch NRS $\geq$ 4 son los siguientes: ixekizumab, n = 83; PBO, n = 40.

^f p < 0,001

Figura 3. Porcentaje de pacientes que alcanzaron PASI 75 en psoriasis pediátrica hasta la semana 12



Los pacientes del grupo de tratamiento con ixekizumab tuvieron respuestas clínicamente relevantes superiores CDLQI/DLQI (0,1) a la semana 12 (INR) en comparación con placebo. La diferencia entre los grupos de tratamiento fue evidente desde la semana 4.

Las mejorías a la semana 12 desde el inicio fueron mayores en comparación con placebo en la psoriasis ungueal (medidos según la escala *Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI por sus siglas en inglés]) [NAPSI=0: ixekizumab 18 % (6/34), placebo 0 % (0/12)], en la psoriasis del cuero cabelludo (medido según la escala *Psoriasis Scalp Severity Index* [PSSI por sus siglas en inglés]) [PSSI=0: ixekizumab 69 % (70/102), placebo 16 % (8/50)] y en la psoriasis palmoplantar (medido según la escala *Psoriasis Palmoplantar Severity Index* [PPASI por sus siglas en inglés]) [PPASI 75: ixekizumab 53 % (9/17), placebo 11 % (1/9)].

Artritis psoriásica

Ixekizumab se evaluó en dos estudios fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 780 pacientes con artritis psoriásica activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas). Los pacientes tenían un diagnóstico de artritis psoriásica (criterios para la clasificación de la artritis psoriásica [CASPAR]) durante una media de 5,33 años y presentaban además lesiones cutáneas de psoriasis en placas activa (94,0 %) o un historial documentado de psoriasis en placas, con el 12,1 % de los pacientes con psoriasis en placas inicialmente de moderada a grave. Más del 58,9 % y del 22,3 % de los pacientes con artritis psoriásica presentaban al inicio entesitis y dactilitis, respectivamente. La variable primaria para ambos estudios fue la respuesta 20 de la American College of Rheumatology (ACR) a la semana 24, seguido de un largo período de extensión desde la semana 24 a la semana 156 (3 años).

En el estudio 1 en artritis psoriásica (SPIRIT-P1), los pacientes con artritis psoriásica activa sin antecedentes de tratamiento biológico fueron aleatorizados a placebo, adalimumab 40 mg una vez cada 2 semanas (control activo de referencia), ixekizumab 80 mg una vez cada 2 semanas (Q2W), o 80 mg una vez cada 4 semanas (Q4W). Ambos regímenes de tratamiento con ixekizumab incluyeron una dosis de inicio de 160 mg. El 85,3 % de los pacientes de este estudio habían recibido tratamiento previo con ≥ 1 FAMEsc. El 53 % de los pacientes habían recibido MTX de forma concomitante a una dosis media semanal de 15,8 mg. El 67 % de los pacientes que habían recibido MTX de forma concomitante recibieron una dosis de 15 mg o superior. Los pacientes con una respuesta insuficiente en la semana 16 recibieron tratamiento de rescate (modificación del tratamiento concomitante). Los pacientes con ixekizumab Q2W o Q4W se mantuvieron en la dosis originalmente asignada de ixekizumab. Los pacientes tratados con adalimumab o placebo fueron realeatorizados 1:1 a ixekizumab Q2W o Q4W a

la semana 16 o 24 dependiendo del criterio de respuesta. 243 pacientes completaron el período de extensión de 3 años en ixekizumab.

En el estudio 2 en artritis psoriásica (SPIRIT-P2) se incluyeron pacientes que fueron tratados previamente con un fármaco anti-TNF e interrumpieron el fármaco anti-TNF por falta de eficacia o intolerancia (pacientes con respuesta insuficiente a anti-TNF). Los pacientes fueron aleatorizados a placebo, ixekizumab 80 mg una vez cada 2 semanas (Q2W), o 80 mg una vez cada 4 semanas (Q4W). Ambos regímenes de tratamiento con ixekizumab incluyeron una dosis de inicio de 160 mg. El 56 % y el 35 % de los pacientes eran respondedores insuficientes a 1 anti-TNF o ≥ 2 anti-TNF, respectivamente. El SPIRIT-P2 evaluó 363 pacientes, de los cuales el 41 % recibió MTX de forma concomitante a una dosis media semanal de 16,1 mg. El 73,2 % de los pacientes que habían recibido MTX de forma concomitante recibieron una dosis de 15 mg o superior. Los pacientes con una respuesta insuficiente en la semana 16 recibieron terapia de rescate (modificación del tratamiento concomitante). Los pacientes con ixekizumab Q2W o Q4W se mantuvieron en la dosis originalmente asignada de ixekizumab. Los pacientes que recibieron placebo fueron realeatorizados 1:1 a ixekizumab Q2W o Q4W a la semana 16 o 24 dependiendo del criterio de respuesta. 168 pacientes completaron el período de extensión de 3 años en ixekizumab.

Signos y síntomas

El tratamiento con ixekizumab dio como resultado una mejora significativa en cuanto a las medidas de actividad de la enfermedad en comparación con placebo a la semana 24 (ver Tabla 10).

Tabla 10. Resultados de eficacia a la semana 24 en el SPIRIT-P1 y SPIRIT-P2

Variables	SPIRIT-P1						SPIRIT-P2				
					Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)					Diferencias en el índice de respuesta con respecto a placebo (IC 95 %)	
	PBO (N = 106)	Ixekizumab Q4W (N = 107)	Ixekizumab Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W	PBO (N = 118)	Ixekizumab Q4W (N = 122)	Ixekizumab Q2W (N = 123)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W
n (%) de respuesta ACR20											
Semana 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0; 40,6) ^c	31,9 (19,1; 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4; 45,2) ^c	28,5 (17,1; 39,8) ^c
n (%) de respuesta ACR50											
Semana 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6; 36,6) ^c	31,5 (19,7; 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8; 39,5) ^c	28,3 (19,0; 37,5) ^c
n (%) de respuesta ACR70											
Semana 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6; 26,8) ^c	28,3 (18,2; 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8; 29,5) ^c	12,2 (6,4; 18,0) ^c
n (%) de mínima actividad de la enfermedad (MDA)											
Semana 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8; 25,8) ^a	25,7 (14,0; 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9; 33,1) ^c	20,2 (12,0; 28,4) ^c
n (%) de respuesta ACR 50 y PASI 100 en pacientes con ≥ 3 % BSA afectada de psoriasis al inicio del estudio											
Semana 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5; 38,1) ^c	30,7 (18,4; 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6; 26,7) ^c	14,7 (6,3; 23,1) ^c

Abreviaturas: ACR 20/50/70 = tasa de respuesta de la American College of Rheumatology 20%/50%/70%; ADA = adalimumab; BSA = área de superficie corporal; IC = intervalo de confianza; Q4W = ixekizumab 80 mg cada 4 semanas; Q2W = ixekizumab 80 mg cada 2 semanas; N = número de pacientes en el análisis de población; n = número de pacientes en la categoría especificada; INR = imputación de no respondedor; PASI 100 = índice de severidad y área de psoriasis 100 % de mejora; PBO = placebo.

Nota: los pacientes que fueron rescatados a la semana 16 o que discontinuaron o para los que faltaban datos se asignaron a la clasificación como no respondedores para el análisis a la semana 24. Uso concomitante con FAMEsc incluyendo MTX, leflunomida y sulfasalazina.

a $p < 0,05$; b $p < 0,01$; c $p < 0,001$ comparado con placebo.

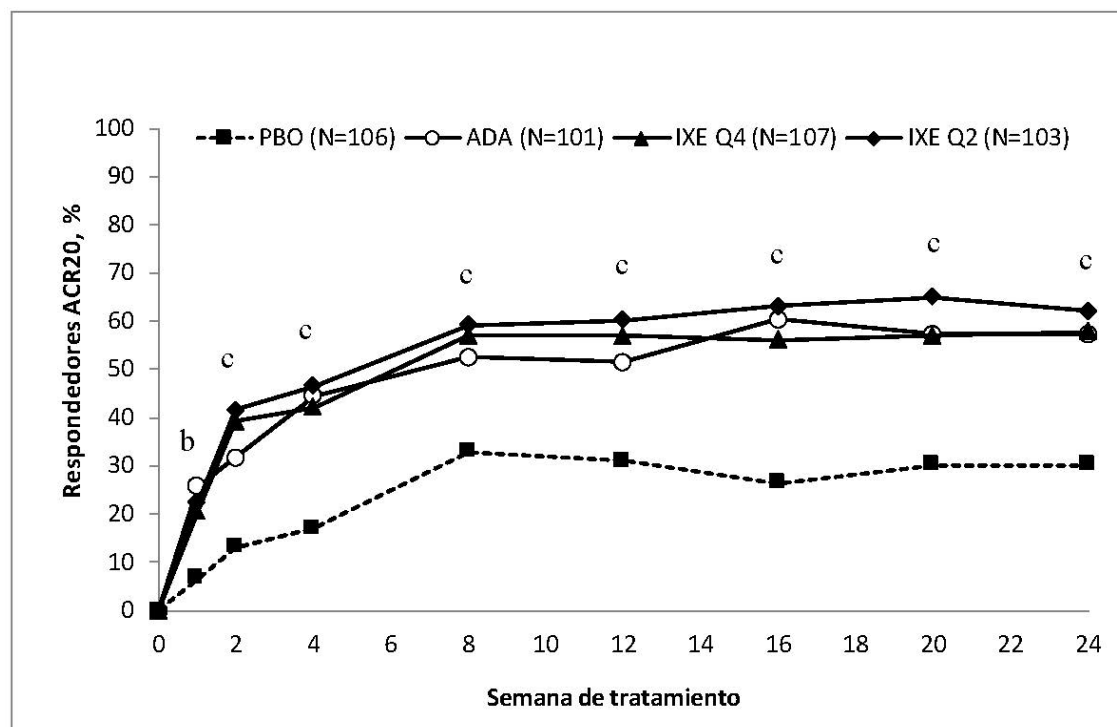
En pacientes con dactilitis o entesitis preexistente, el tratamiento con ixekizumab Q4W dio como resultado mejorías en dactilitis y entesitis a la semana 24 en comparación con placebo (resolución: 78 % vs. 24 %; $p < 0,001$, y 39 % vs. 21 %; $p < 0,01$, respectivamente).

En pacientes con ≥ 3 % BSA, la mejora del aclaramiento de la piel a la semana 12 medido como una mejoría del 75 % en el Índice de Severidad y Área de Psoriasis (PASI 75), fue del 67 % (94/141) para aquellos tratados con el régimen de tratamiento Q4W, y del 9 % (12/134) para aquellos tratados con placebo ($p < 0,001$). La proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75, PASI 90 y PASI 100 a la semana 24 fue mayor con ixekizumab Q4W comparado con placebo ($p < 0,001$).

En pacientes que padecen psoriasis en placas de moderada a grave y artritis psoriásica de forma concomitante, el régimen de dosis de ixekizumab Q2W mostró una tasa de respuesta significativamente mayor para PASI 75, PASI 90 y PASI 100 en comparación con placebo ($p < 0,001$) y demostró beneficio clínicamente significativo sobre el régimen de dosis Q4W.

Las respuestas al tratamiento con ixekizumab fueron significativamente mayores que las respuestas a placebo tan pronto como en la semana 1 para ACR 20, en la semana 4 para ACR 50 y en la semana 8 para ACR 70 y se mantuvo hasta la semana 24; los efectos se mantuvieron durante 3 años para los pacientes que permanecieron en el estudio.

Figura 4. Respuesta ACR 20 en el SPIRIT-P1 a lo largo del tiempo hasta la semana 24



Para ambos regímenes de tratamiento con ixekizumab Q2W y Q4W: b $p < 0,01$ y c $p < 0,001$ comparado con placebo.

En el SPIRIT-P1 y SPIRIT-P2, se observaron respuestas similares para ACR 20/50/70 en pacientes con artritis psoriásica a pesar de que estuviesen o no con tratamiento concomitante con FAMEsc, incluyendo tratamiento con MTX.

En el SPIRIT-P1 y SPIRIT-P2, se mostraron mejoras en todos los componentes de las puntuaciones ACR, incluyendo la evaluación del dolor del paciente. A la semana 24 la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta Criterio de Respuesta a Artritis Psoriásica (PsARC) modificada fue superior en los pacientes tratados con ixekizumab comparado con placebo.

En el SPIRIT-P1, la eficacia se mantuvo hasta la semana 52 valorado según ACR 20/50/70, MDA, resolución de entesitis, resolución de dactilitis, y tasas de respuesta PASI 75/90/100.

La eficacia y seguridad de ixekizumab fue demostrada independientemente de la edad, sexo, raza, duración de la enfermedad, peso corporal de base, afectación por psoriasis en placas de base, PCR basal, DAS28-PCR basal, uso concomitante con corticosteroides, y tratamiento previo con un biológico. Ixekizumab fue eficaz en pacientes sin antecedentes de tratamiento biológico, en pacientes previamente expuestos a un tratamiento biológico y en los pacientes que habían fracasado a un tratamiento biológico.

En el SPIRIT-P1, 63 pacientes completaron 3 años de tratamiento con ixekizumab Q4W. Entre los 107 pacientes que se aleatorizaron a ixekizumab Q4W (análisis INR en población ITT), se observó que 54 pacientes (50 %), 41 pacientes (38 %), 29 pacientes (27 %) y 36 pacientes (34 %) tuvieron una respuesta ACR20, ACR50, ACR70 y MDA, respectivamente, en la semana 156.

En el SPIRIT-P2, 70 pacientes completaron 3 años de tratamiento con ixekizumab Q4W. Entre los 122 pacientes que se aleatorizaron a ixekizumab Q4W (análisis INR en población ITT), se observó que 56 pacientes (46 %), 39 pacientes (32 %), 24 pacientes (20 %) y 33 (27 %) tuvieron una respuesta ACR20, ACR50, ACR70 y MDA, respectivamente, en la semana 156.

Respuesta radiográfica

En el SPIRIT-P1, se evaluó radiográficamente la inhibición de la progresión del daño estructural y se expresó como el cambio en la puntuación total de Sharp modificada (mTSS) y sus componentes, en la puntuación de la erosión (ES) y en la puntuación del estrechamiento del espacio articular (JSN) a la semana 24 y 52, comparado con el estado basal. En la Tabla 11 se presentan los datos a la semana 24.

Tabla 11. Cambio en la puntuación total de Sharp modificada en el SPIRIT-P1

					Diferencias respecto a placebo (IC 95 %)	
	PBO (N = 106)	Ixekizumab Q4W (N = 107)	Ixekizumab Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Ixekizumab Q4W	Ixekizumab Q2W
Puntuación basal, media (DE)	17,6 (28,62)	19,2 (32,68)	15,2 (28,86)	15,9 (27,37)	NA	NA
Cambio respecto a la basal medio a la semana 24, MMC (ES)	0,51 (0,092)	0,18 (0,090)	0,09 (0,091)	0,13 (0,093)	-0,33 (-0,57; -0,09) ^b	-0,42 (-0,66; -0,19) ^c

Abreviaturas: ADA = adalimumab; IC = intervalo de confianza; Q4W = ixekizumab 80 mg cada 4 semanas; Q2W = ixekizumab 80 mg cada 2 semanas; MMC = media por mínimos cuadrados; N = número de pacientes en el análisis de población; PBO = placebo; ES = error estándar; DE = desviación estándar.

^b $p < 0,01$; ^c $p < 0,001$ comparado con placebo.

Ixekizumab inhibió la progresión radiológica del daño articular a la semana 24 (Tabla 11) y el porcentaje de pacientes sin progresión del daño articular (definido como un cambio desde el estado

basal en mTSS de $\leq 0,5$) desde la aleatorización hasta la semana 24 fue del 94,8 % en ixekizumab Q2W ($p<0,001$), 89,0 % en ixekizumab Q4W ($p=0,026$), 95,8 % en adalimumab ($p<0,001$), todos en comparación al 77,4 % para placebo. El cambio medio desde el estado basal a la semana 52 en mTSS fue 0,27 para placebo/ixekizumab Q4W, 0,54 para ixekizumab Q4W/ixekizumab Q4W, y 0,32 para adalimumab/ixekizumab Q4W. El porcentaje de pacientes sin progresión radiológica del daño articular desde la aleatorización hasta la semana 52 fue del 90,9 % para placebo/ixekizumab Q4W, 85,6 % para ixekizumab Q4W/ixekizumab Q4W, y 89,4 % para adalimumab/ixekizumab Q4W. Los pacientes no tuvieron progresión estructural desde el inicio (definida como mTSS $\leq 0,5$) en las secciones del tratamiento según lo siguiente: Placebo/ixekizumab Q4W 81,5 % (N=22/27), ixekizumab Q4W/ixekizumab Q4W 73,6 % (N=53/72) y adalimumab/ixekizumab Q4W 88,2 % (N=30/34).

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

Tanto en el SPIRIT-P1 como en el SPIRIT-P2, los pacientes tratados con ixekizumab Q2W ($p<0,001$) y Q4W ($p<0,001$) mostraron una mejora significativa en la función física comparado con los pacientes tratados con placebo evaluado por el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI) a la semana 24, y se mantuvo a la semana 52 en el SPIRIT-P1.

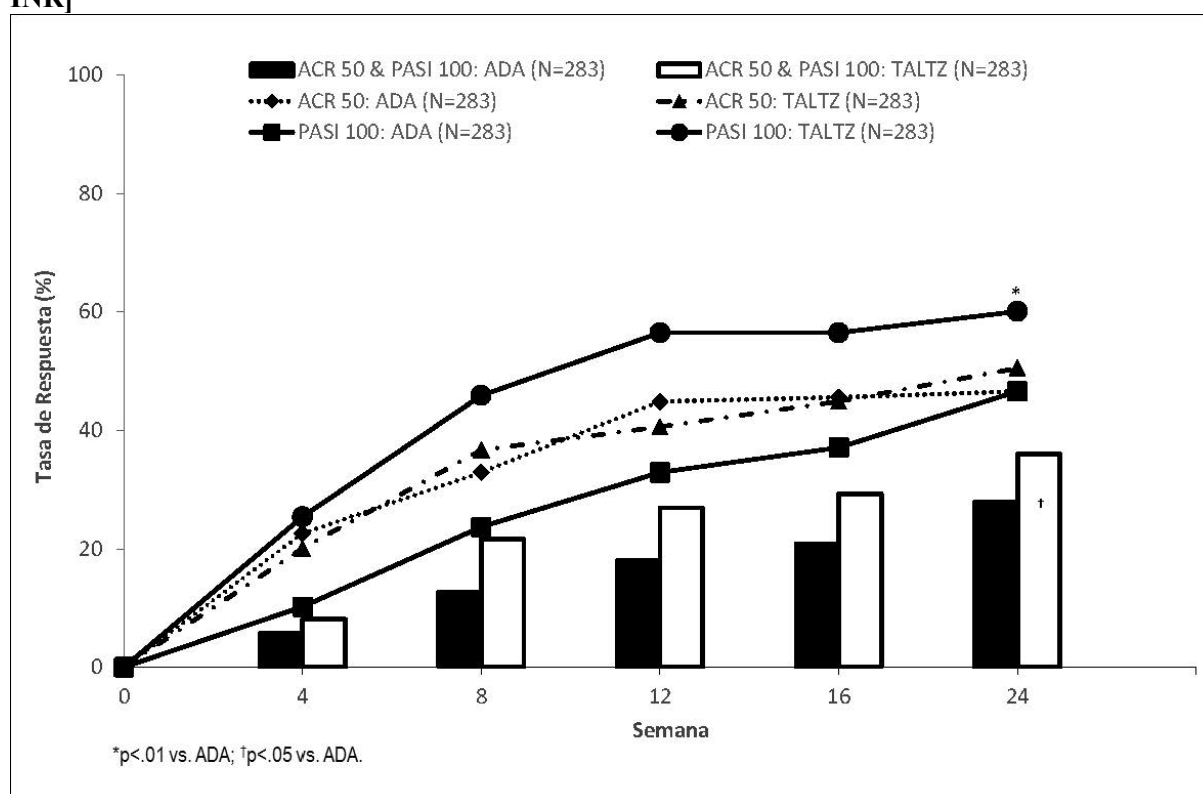
Los pacientes tratados con ixekizumab notificaron mejoras en la calidad de vida medida según la puntuación del resumen del componente físico del cuestionario de salud Short Form-36 (SF-36 PCS) ($p<0,001$). Asimismo, se observaron mejoras demostradas en el grado de fatiga evaluado por la puntuación del Fatigue severity NRS ($p<0,001$).

Estudio poscomercialización, directo comparativo en fase 4

La eficacia y seguridad de ixekizumab se investigó en un estudio paralelo, multicéntrico, aleatorizado, abierto, simple ciego (SPIRIT-H2H) comparado con adalimumab (ADA) en 566 pacientes con artritis psoriásica sin antecedentes de tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb). Los pacientes se estratificaron al inicio basándose en el uso concomitante de FAME sintéticos convencionales (FAMEsc) y la presencia de psoriasis de moderada a grave (PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 y sPGA ≥ 3).

Ixekizumab fue superior a ADA en el objetivo primario del estudio: la obtención simultánea de la respuesta ACR 50 y PASI 100 en la semana 24 (ixekizumab 36,0 % vs ADA 27,9 %; $p=0,036$; intervalo de confianza del 95 % [0,5 %, 15,8 %]). Ixekizumab también demostró no inferioridad (margen pre-especificado de -12%) frente a ADA en ACR 50 (análisis por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés): ixekizumab 50,5 % vs ADA 46,6 %; diferencia del 3,9 % vs ADA; intervalo de confianza del 95 % [-4,3 %; 12,1 %]; análisis establecido por protocolo (per-protocol set, PPS, por sus siglas en inglés) de ixekizumab: 52,3 %, ADA: 53,1 %, diferencia: -0,8 % [IC: -10,3 %; 8,7 %]) y superioridad en PASI 100 en la semana 24 (60,1 % con ixekizumab vs 46,6 % con ADA, $p=0,001$); siendo estas las principales variables secundarias del estudio. En la semana 52 una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con ixekizumab frente a ADA lograron simultáneamente ACR50 y PASI 100 [39 % (111/283) frente a 26 % (74/283)] y PASI 100 [64 % (182/283) frente a 41 % (117/283)]. El tratamiento con ixekizumab y ADA dio como resultado respuestas similares para el ACR50 [49,8 % (141/283) frente a 49,8 % (141/283)]. Las respuestas a ixekizumab fueron consistentes cuando se usó como monoterapia o de forma concomitante con metotrexato.

Figura 5. Tasas de respuesta de la variable primaria (ACR 50 y PASI 100 simultáneos) y principales variables secundarias (ACR 50; PASI 100) entre las semanas 0 – 24 [población ITT, INR]**



** Ixekizumab 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg cada 2 semanas hasta la semana 12 y después cada 4 semanas para pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave o 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg cada 4 semanas para el resto de pacientes, ADA 80 mg en la semana 0, seguido de 40 mg cada 2 semanas desde la semana 1 para pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave o 40 mg en la semana 0, seguido de 40 mg cada 2 semanas para el resto de pacientes.

El nivel de significación solo se proporcionó para la variable que fue predefinida y testada la multiplicidad.

Espondiloartritis axial

Ixekizumab se evaluó en un total de 960 pacientes adultos con espondiloartritis axial en tres estudios aleatorizados controlados con placebo (dos en espondilitis anquilosante y uno en espondiloartritis axial no radiográfica).

Espondilitis anquilosante

Ixekizumab se evaluó en un total de 657 pacientes en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (COAST-V y COAST-W) en pacientes adultos, que tenían enfermedad activa según la definición del índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI, por sus siglas en inglés) ≥ 4 y dolor de espalda total ≥ 4 en una escala de clasificación numérica a pesar del tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Al inicio de los dos estudios, los pacientes tenían síntomas durante un promedio de 17 años (mediana de 16 años). Al inicio del estudio, aproximadamente el 32 % de los pacientes estaban en tratamiento concomitante con FAMEsc.

El COAST-V evaluó a 341 pacientes que no habían recibido tratamiento biológico previo, tratados con 80 mg o 160 mg de ixekizumab en la semana 0, seguidos de 80 mg cada 2 semanas (Q2W) o cada 4 semanas (Q4W), 40 mg de adalimumab cada 2 semanas, o con placebo. Los pacientes que recibieron placebo fueron realeatorizados al azar en la semana 16 para recibir ixekizumab (dosis inicial de

160 mg, seguida de 80 mg Q2W o Q4W). Los pacientes que recibieron adalimumab fueron realeatorizados al azar en la semana 16 para recibir ixekizumab (80 mg Q2W o Q4W).

El COAST-W evaluó a 316 pacientes previamente expuestos a 1 o 2 inhibidores del TNF (90 % fueron respondedores inadecuados y 10 % fueron intolerantes a inhibidores del TNF). Todos los pacientes fueron tratados con 80 o 160 mg de ixekizumab en la semana 0, seguidos de 80 mg de Q2W o Q4W, o con placebo. Los pacientes que recibieron placebo fueron realeatorizados al azar en la semana 16 para recibir ixekizumab (dosis inicial de 160 mg, seguida de 80 mg Q2W o Q4W).

La variable primaria en ambos estudios fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ASAS40 (criterio de la Sociedad Internacional de evaluación de la espondiloartritis, ASAS por sus siglas en inglés) a la semana 16.

Respuesta clínica

En ambos estudios, los pacientes tratados con ixekizumab 80 mg Q2W o 80 mg Q4W demostraron mayores mejoras en las respuestas ASAS40 y ASAS20 en comparación con placebo en la semana 16 (Tabla 12). Las respuestas fueron similares en los pacientes independientemente de los tratamientos concomitantes. En el COAST-W, las respuestas se observaron independientemente del número de inhibidores del TNF previos.

Tabla 12. Resultados de eficacia en el COAST-V y COAST-W a la semana 16

	COAST-V; sin tratamiento biológico previo				COAST-W; previamente expuestos a inhibidores del TNF		
	Ixekizumab 80 mg Q4W ^a (N=81)	Placebo (N=87)	Diferencia con placebo ^g	Adalimumab 40 mg Q2W (N=90)	Ixekizumab 80 mg Q4W ^c (N=114)	Placebo (N=104)	Diferencia con placebo ^g
Respuesta ASAS20 ^b , n (%), INR	52 (64,2 %)	35 (40,2 %)	24,0 (9,3; 38,6) **	53 (58,9 %)	55 (48,2 %)	31 (29,8 %)	18,4 (5,7; 31,1) **
Respuesta ASAS40 ^{b,c} , n (%), INR	39 (48,1 %)	16 (18,4 %)	29,8 (16,2; 43,3) ***	32 (35,6 %)	29 (25,4 %)	13 (12,5 %)	12,9 (2,7; 23,2) *
ASDAS							
Cambio desde el inicio	-1,4	-0,5	-1,0 (-1,3; -0,7) ***	-1,3***	-1,2	-0,1	-1,1 (-1,3; -0,8) ***
Valor inicial	3,7	3,9		3,7	4,2	4,1	
Puntuación BASDAI							
Cambio desde el inicio	-2,9	-1,4	-1,5 (-2,1; -0,9) ***	-2,5***	-2,2	-0,9	-1,2 (-1,8; -0,7) ***
Valor inicial	6,8 ⁱ	6,8 ⁱ		6,7 ⁱ	7,5	7,3	
SPARCC RM columna vertebral ^d							
Cambio desde el inicio	-11,0	-1,5	-9,5 (-12,6; -6,4) ***	-11,6***	-3,0	3,3	-6,3 (-10,0; -2,5) **
Valor inicial	14,5	15,8		20,0	8,3	6,4	
BASDAI50 ^e n (%), INR	34 (42,0 %)	15 (17,2 %)	24,7 (11,4; 38,1) ***	29 (32,2 %)*	25 (21,9 %) ⁱ	10 (9,6 %) ⁱ	12,3 (2,8; 21,8) *
ASDAS < 2,1; n (%) (baja actividad de la enfermedad), INR	35 (43,2 %) ^h	11 (12,6 %) ^h	30,6 (17,7; 43,4) ***	34 (37,8 %)** ^h	20 (17,5 %)	5 (4,8 %)	12,7 (4,6; 20,8) **
ASDAS < 1,3; n (%) (enfermedad inactiva), INR	13 (16,0 %)	2 (2,3 %)	13,8 (5,2; 22,3) **	14 (15,6 %)**	4 (3,5 %) ⁱ	1 (1,0 %) ⁱ	2,5 (-1,3; 6,4)
ASAS HI ^f							
Cambio desde el inicio	-2,4	-1,3	-1,1 (-2,0; -0,3) *	-2,3*	-1,9	-0,9	-1,0 (-1,9; -0,1) *
Valor inicial	7,5	8,1		8,2	10,0	9,0	
SF-36 PCS							
Cambio desde el inicio	7,7	3,6	4,1 (1,9; 6,2) ***	6,9**	6,6	1,4	5,2 (3,0; 7,4) ***
Valor inicial	34,0	32,0		33,5	27,5	30,6	

Abreviaturas: N = número de pacientes en la población con intención de tratar; INR = imputación de no respondedor; los pacientes para los que faltaban datos se contabilizaron como no respondedores.

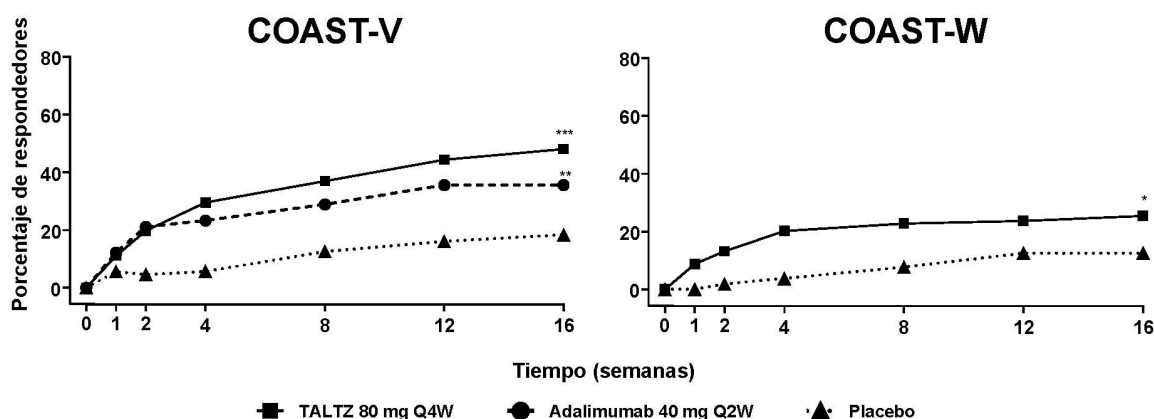
ASAS HI = Índice de salud de la Sociedad Internacional de evaluación de la espondiloartritis; ASDAS = puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante; BASDAI = índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath; CDI = media de mínimos cuadrados del cambio desde el inicio a la semana 16; SPARCC de RM de la columna vertebral = puntuación de resonancia

magnética de la columna vertebral del Consorcio Canadiense de Investigación en espondiloartritis (escala de 23 unidades discovertebrales)

- ^a En la semana 0, los pacientes recibieron 80 mg o 160 mg de ixekizumab.
- ^b Una respuesta ASAS20 se define como una mejora del $\geq 20\%$ y una mejora total desde el inicio de ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) en ≥ 3 de los 4 dominios (valoración global del paciente, dolor lumbar, funcionalidad e inflamación), y sin empeoramiento del $\geq 20\%$ y ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) del dominio restante. Una respuesta ASAS40 se define como una mejora del $\geq 40\%$ y una mejora total desde el inicio de ≥ 2 unidades en ≥ 3 de los 4 dominios sin empeoramiento del dominio restante.
- ^c Variable primaria.
- ^d El número de pacientes ITT con datos de RM al inicio son los siguientes: COAST-V: ixekizumab, $n = 81$; PBO, $n = 82$; ADA, $n = 85$. COAST-W: ixekizumab, $n = 58$; PBO, $n = 51$.
- ^e La Respuesta BASDAI50 se define como una mejora del $\geq 50\%$ de la puntuación BASDAI desde el inicio.
- ^f ASAS HI: Índice de salud de la Sociedad Internacional de evaluación de la espondiloartritis (ASAS HI) en todos los dominios.
- ^g Los valores notificados son la diferencia entre los % (IC 95 %) para las variables categóricas, y la diferencia entre las MMC (medias de mínimos cuadrados) (IC 95 %) para las variables continuas.
- ^h Análisis post hoc, sin corrección por multiplicidad.
- ⁱ preespecificado, pero sin control por multiplicidad.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ en comparación con placebo.

Hubo mejoras en los componentes principales de los criterios de respuesta ASAS40 (dolor lumbar, BASFI, valoración global del paciente, rigidez) y otras medidas de la actividad de la enfermedad, incluida la PCR a la semana 16.

Figura 6. Porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas ASAS40 en el COAST-V y COAST-W hasta la semana 16, INR^a



- ^a Los pacientes a los que les faltaban datos fueron contabilizados como no respondedores.
- * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ comparado con placebo.

Se observó una respuesta ASAS40 similar en los pacientes independientemente de los niveles de PCR inicial, las puntuaciones ASDAS iniciales y las puntuaciones SPARCC de resonancia magnética de la columna vertebral. Se demostró la respuesta ASAS40 independientemente de la edad, sexo, raza, duración de la enfermedad, peso corporal inicial, puntuación BASDAI inicial y tratamiento biológico previo.

En el COAST-V y COAST-W la eficacia se mantuvo hasta la semana 52, evaluada según las variables mostradas en la Tabla 12, incluyendo las tasas de respuesta ASAS20, ASAS40, ASDAS, BASDAI y ASAS HI.

Resultados relacionados con la salud

Se mostraron mejoras del dolor lumbar frente a placebo ya en la semana 1, manteniéndose hasta la semana 16 [ixekizumab vs. placebo: COAST-V -3,2 vs. -1,7; COAST-W -2,4 vs. -1,0]; se observaron mejoras de la fatiga y la movilidad de la columna vertebral frente a placebo a la semana 16. Las mejoras en el dolor lumbar, la fatiga y la movilidad de la columna se mantuvieron hasta la semana 52.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Ixekizumab se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, con un período controlado con placebo de 52 semanas (COAST-X) en 303 pacientes adultos con espondiloartritis axial activa durante al menos 3 meses. Los pacientes debían haber tenido signos objetivos de inflamación indicados por una elevación de la proteína C reactiva (PCR) y/o sacroilitis en la resonancia magnética (RM), y ninguna evidencia radiográfica determinante de daño estructural en las articulaciones sacroilíacas. Los pacientes tenían enfermedad activa definida por el índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) ≥ 4 , y dolor lumbar ≥ 4 en una escala de puntuación numérica (NRS, por sus siglas en inglés) de 0 a 10, a pesar del tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los pacientes fueron tratados con 80 mg o 160 mg de ixekizumab en la semana 0, seguido de 80 mg cada 2 semanas (Q2W) o 80 mg cada 4 semanas (Q4W) o placebo. El ajuste de dosis y/o inicio de medicamentos concomitantes (AINE, FAMEsc, corticosteroides, analgésicos) fueron permitidos a partir de la semana 16.

Al inicio, los pacientes tenían síntomas de espAax no radiográfica durante un promedio de 11 años. Aproximadamente el 39 % de los pacientes estaban en tratamiento con un FAMEsc concomitante.

La variable primaria fue el porcentaje de pacientes que lograron una respuesta ASAS40 a la semana 16.

Respuesta clínica

Una mayor proporción de pacientes tratados con ixekizumab 80 mg Q4W alcanzaron una respuesta ASAS40 en comparación con los pacientes tratados con placebo a la semana 16 (Tabla 13). Las respuestas fueron similares independientemente de los tratamientos concomitantes.

Tabla 13. Resultados de eficacia a la semana 16 en el COAST-X, INR^{a,b}

	Ixekizumab 80 mg Q4W^c (N=96)	Placebo (N=105)	Diferencia con placebo^h
Respuesta ASAS20 ^d , n (%), INR	52 (54,2 %)	41 (39,0 %)	15,1 (1,5; 28,8) *
Respuesta ASAS40 ^{d,e} , n (%), INR	34 (35,4 %)	20 (19,0 %)	16,4 (4,2; 28,5) **
ASDAS			
Cambio desde el inicio	-1,1	-0,6	-0,5 (-0,8; -0,3) ***
Valor inicial	3,8	3,8	
Puntuación BASDAI			
Cambio desde el inicio	-2,2	-1,5	-0,7 (-1,3; -0,1) *
Valor inicial	7,0	7,2	
SPARCC RM SI^f			
Cambio desde el inicio	-3,4	-0,3	-3,1 (-4,6; -1,6) ***
Valor inicial	5,1	6,3	
ASDAS < 2,1; n (%) (baja actividad de la enfermedad), INR ^g	26 (27,7 %)	13 (12,4 %)	15,3 (4,3; 26,3) **
SF-36 PCS			
Cambio desde el inicio	8,1	5,2	2,9 (0,6; 5,1) *
Valor inicial	33,5	32,6	

^a Abreviaturas: N = número de pacientes en la población con intención de tratar; INR = Imputación de no respondedor. ASDAS = Puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante; BASDAI = índice de actividad de la enfermedad espondilitis anquilosante de Bath; CDI = media de mínimos

cuadrados del cambio desde el inicio a la semana 16; SPARCC RM SI = Puntuación de la resonancia magnética de las articulaciones sacroilíacas del Consorcio Canadiense de Investigación de espondiloartritis.

^b Los pacientes para los que faltaban datos se contabilizaron como no respondedores

^c En la semana 0, los pacientes recibieron 80 mg o 160 mg de ixekizumab.

^d Una respuesta ASAS20 se define como una mejora del $\geq 20\%$ y una mejora total desde el inicio ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) en ≥ 3 de los 4 dominios (valoración global del paciente, dolor lumbar, funcionalidad e inflamación), y sin empeoramiento del $\geq 20\%$ y ≥ 1 unidad (intervalo de 0 a 10) en el dominio restante. Una respuesta ASAS40 se define como una mejora del $\geq 40\%$ y una mejora total desde el inicio ≥ 2 unidades en ≥ 3 de los 4 dominios sin empeoramiento del dominio restante.

^e Variable primaria a la semana 16.

^f El número de pacientes ITT con datos de resonancia magnética al inicio y a la semana 16 es el siguiente: ixekizumab, $n = 85$; PBO, $n = 90$.

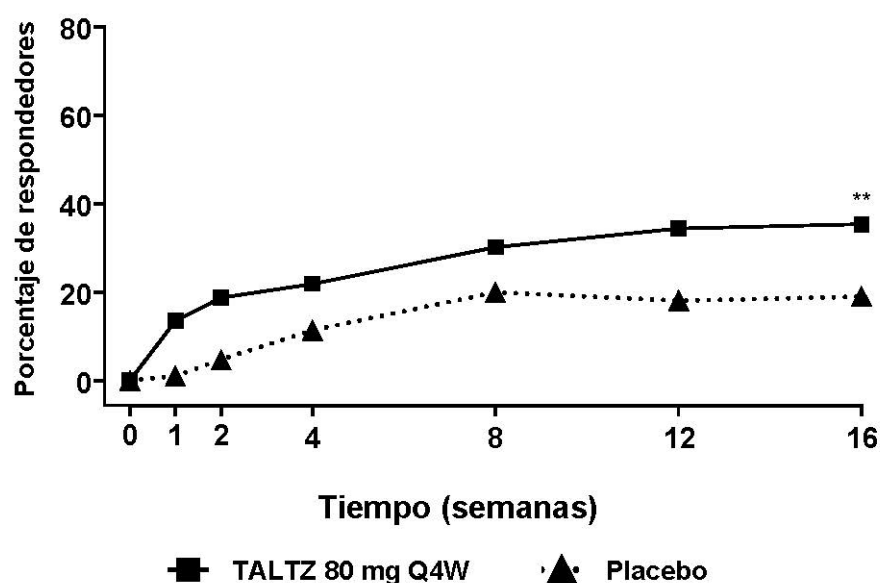
^g Los pacientes a los que les faltaban datos fueron contabilizados como no respondedores. Los porcentajes se basan en el número de pacientes en la población ITT con ASDAS inicial $\geq 2,1$.

^h Los valores notificados son la diferencia entre los % (IC 95 %) para las variables categóricas, y la diferencia entre las MMC (medias de mínimos cuadrados) (IC 95 %) para las variables continuas.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ comparado con placebo.

La mejora de los componentes principales de los criterios de respuesta ASAS40 (dolor lumbar, BASFI, valoración global del paciente, rigidez) y otras medidas de la actividad de la enfermedad demostraron una importante mejora clínica a la semana 16.

Figura 7. Porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ASAS40 hasta la semana 16 en el COAST-X, INR^a



^a Los pacientes para los que faltaban datos se contabilizaron como no respondedores.

** $p < 0,01$ comparado con placebo.

La eficacia se mantuvo hasta la semana 52 según las variables presentadas en la Tabla 13.

Resultados relacionados con la salud

Se mostraron mejoras del dolor lumbar frente a placebo ya en la semana 1 y se mantuvieron hasta la semana 16 [ixekizumab vs. placebo: COAST-X: -2,4 vs. -1,5]. Además, mayor número de pacientes con ixekizumab en comparación con placebo lograron un buen estado de salud (ASAS HI ≤ 5) a la semana 16 y a la semana 52.

Resultados a largo plazo en espondiloartritis axial

A los pacientes que completaron uno de los tres estudios pivotaes COAST V/W/X (52 semanas) se les ofreció participar en un estudio de extensión a largo plazo y retirada de fármaco aleatorizada (COAST-Y, con 350 y 423 pacientes incluidos en ixekizumab Q4W y Q2W, respectivamente). Entre aquellos que alcanzaron la remisión 157/773 (20,3 %) (puntuación de la actividad de la espondilitis anquilosante [ASDAS] < 1,3 al menos una vez, y ninguna puntuación de ASDAS $\geq$ 2,1, en las semanas 16 y 20), 155 pacientes expuestos a ixekizumab hasta 76 semanas fueron aleatorizados en la semana 24 del estudio COAST-Y (placebo, N=53; ixekizumab Q4W, N=48; y ixekizumab Q2W, N=54); de ellos, 148 (95,5 %) completaron la visita de la semana 64 (placebo, N=50; ixekizumab Q4W, N=47; ixekizumab Q2W, N=51). La variable primaria fue la proporción de pacientes de la población aleatorizada que se le retiró el fármaco y que no experimentó un brote durante las semanas 24-64 (grupos combinados de ixekizumab Q2W y ixekizumab Q4W frente a placebo). Una proporción significativamente mayor de pacientes (INR) en los grupos combinados de ixekizumab (83,3 % (85/102), $p < 0,001$) y ixekizumab Q4W (83,3 % (40/48), $p = 0,003$) no tuvo ningún brote durante las semanas 24-64 en comparación con los que se retiraron de ixekizumab a placebo (54,7 % (29/53)). Ixekizumab (tanto en los grupos combinados de ixekizumab como en el grupo de ixekizumab Q4W) retrasó significativamente el tiempo hasta el brote (Test de Log-Rank $p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente) en comparación con placebo.

En los pacientes que recibieron ixekizumab Q4W de forma continuada (N=157), se mantuvieron respuestas ASAS40, ASDAS < 2,1 y BASDAI50 hasta la semana 116.

Inmunizaciones

En un estudio en sujetos sanos, no se identificaron problemas de seguridad por dos vacunas inactivadas (tétanos y pneumococo) recibidas después de dos dosis de ixekizumab (160 mg y una segunda dosis de 80 mg dos semanas más tarde). Sin embargo, los datos sobre inmunización fueron insuficientes para concluir que la respuesta inmune era adecuada para estas vacunas tras la administración de ixekizumab.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ixekizumab en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la psoriasis en placas y artritis psoriásica/espondiloartritis axial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una sola dosis subcutánea de ixekizumab en pacientes con psoriasis, la media de las concentraciones pico se alcanzó entre los 4 a 7 días durante un intervalo de dosis de 5 a 160 mg. La media (DE) de concentración plasmática máxima (C_{max}) de ixekizumab tras los 160 mg de la dosis de inicio fue de 19,9 (8,15) $\mu\text{g/ml}$.

Tras una dosis de inicio de 160 mg, se alcanzó el estado estacionario a la semana 8 con un régimen posológico de 80 mg Q2W. Las estimaciones de la media (DE) de $C_{max,ss}$ (concentración máxima del estado estacionario) y $C_{trough,ss}$ (concentración valle del estado estacionario) son 21,5 (9,16) $\mu\text{g/ml}$ y 5,23 (3,19) $\mu\text{g/ml}$.

Tras un cambio de régimen posológico de 80 mg Q2W a 80 mg Q4W a la semana 12, el estado estacionario se alcanzaría tras aproximadamente 10 semanas. Las estimaciones de la media (DE) de $C_{max,ss}$ y $C_{trough,ss}$ son 14,6 (6,04) $\mu\text{g/ml}$ y 1,87 (1,30) $\mu\text{g/ml}$.

La biodisponibilidad media de ixekizumab tras la administración subcutánea fue de 54 % a 90 % en todos los análisis.

Distribución

En los análisis farmacocinéticos poblacionales, el volumen total medio de distribución en el estado estacionario fue 7,11 l.

Biotransformación

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal y se espera que como tal se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos siguiendo vías catabólicas de la misma forma que una inmunoglobulina endógena.

Eliminación

En los análisis PK poblacionales, el aclaramiento sérico medio fue 0,0161 l/h. El aclaramiento es independiente de la dosis. El análisis farmacocinético de la población estimó que la media de la semivida de eliminación es 13 días en pacientes con psoriasis en placas.

Linealidad/no linealidad

La exposición (Área Bajo la Curva o AUC, por sus siglas en inglés) aumentó proporcionalmente en un intervalo de dosis de 5 a 160 mg administrados como una inyección subcutánea.

Propiedades farmacocinéticas en todas las indicaciones

Las propiedades farmacocinéticas de ixekizumab fueron similares en psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica.

Pacientes de edad avanzada

De los 4 204 pacientes con psoriasis en placas expuestos a ixekizumab en los estudios clínicos, un total de 301 tenía 65 años o más y 36 pacientes tenían 75 años o más. De los 1 118 pacientes con artritis psoriásica expuestos a ixekizumab en los estudios clínicos, un total de 122 pacientes tenía 65 años o más y 6 pacientes tenían 75 años o más.

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales con un limitado número de pacientes de edad avanzada (n = 94 con una edad $\geq$ 65 años y n = 12 con una edad de $\geq$ 75 años), el aclaramiento en pacientes de edad avanzada y en pacientes menores de 65 años fue similar.

Insuficiencia renal o hepática

No se llevaron a cabo estudios clínicos farmacológicos específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia renal y hepática sobre la PK de ixekizumab. Se espera que la eliminación renal de ixekizumab sin metabolizar, un IgG Mab, sea baja o de importancia menor. De forma parecida las IgG Mabs son principalmente eliminadas por catabolismo intracelular y no se espera que la insuficiencia hepática influya sobre el aclaramiento de ixekizumab.

Población pediátrica

A los pacientes pediátricos con psoriasis (de 6 a menos de 18 años) se les administró ixekizumab a la dosis terapéutica recomendada en pediatría durante 12 semanas. Los pacientes que pesaban > 50 kg y de 25 a 50 kg tuvieron una concentración media $\pm$ DE en estado estacionario de $3,8 \pm 2,2$ μ g/ml y $3,9 \pm 2,4$ μ g/ml, respectivamente, en la semana 12.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas, las evaluaciones farmacológicas de seguridad y los estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

La administración de ixekizumab a monos cynomolgus durante 39 semanas a dosis subcutáneas de hasta 50 mg/kg semanalmente, no produjo toxicidad en órganos o efectos adversos sobre la función inmune (p.ej. respuesta de anticuerpos dependiente de células T y actividad de las células NK). Una dosis subcutánea semanal de 50 mg/kg a monos se corresponde aproximadamente con 19 veces la dosis de inicio de ixekizumab de 160 mg y en monos supone una exposición (AUC) que es al menos 61 veces mayor a la exposición media en el estado estacionario prevista en seres humanos a los que se les administró el régimen de dosificación recomendado.

No se han llevado a cabo estudios preclínicos para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de ixekizumab.

En monos cynomolgus sexualmente maduros que recibieron ixekizumab durante 13 semanas a una dosis semanal subcutánea de 50 mg/kg, no se observaron efectos sobre órganos reproductores, ni tampoco sobre el ciclo menstrual o el esperma.

En los estudios de toxicidad en el desarrollo, ixekizumab mostró que podía atravesar la placenta y estaba presente en la sangre de crías de hasta 6 meses. Tuvo lugar una mayor incidencia de mortalidad posnatal en las crías de monos que habían recibido ixekizumab comparada con controles concurrentes. Principalmente esto se relacionó con partos prematuros o abandono de las crías por parte de las madres, estos son hallazgos frecuentes en estudios con primates no-humanos y considerados clínicamente irrelevantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Polisorbato 80 (E 433)
Agua para preparaciones inyectables
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C a 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Taltz se puede conservar sin refrigerar hasta 5 días a una temperatura no superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Taltz 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

0,5 ml de solución en una jeringa de vidrio transparente tipo I.
Tamaño de envase de 1 jeringa precargada.

Taltz 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

1 ml de solución en una jeringa de vidrio transparente tipo I.
Tamaño de envases de 1, 2 o 3 jeringas precargadas.

Taltz 80 mg solución inyectable en pluma precargada

1 ml de solución en una jeringa de vidrio transparente tipo I.
La jeringa está insertada en un dispositivo desechable, pluma de una dosis.
Tamaño de envases de 1, 2 o 3 plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Taltz 40 mg solución inyectable en jeringa precargada

Taltz 80 mg solución inyectable en jeringa precargada

Las instrucciones para usar la jeringa, incluidas en el prospecto, se deben seguir cuidadosamente. La jeringa precargada es para un solo uso.

Taltz 80 mg solución inyectable en pluma precargada

Las instrucciones para usar la pluma, incluidas en el prospecto, se deben seguir cuidadosamente. La pluma precargada es para un solo uso.

Taltz no se debe utilizar si aparecen partículas o si la solución es turbia y/o claramente marrón.

Si Taltz se ha congelado no se debe utilizar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Preparación de 40 mg de ixekizumab para niños con peso corporal de 25 - 50 kg

Si la jeringa precargada de 40 mg no está disponible, las dosis de 40 mg de ixekizumab deben ser preparadas y administradas por un profesional sanitario cualificado.
Utilice solo la jeringa precargada Taltz 80 mg solución inyectable cuando prepare las dosis pediátricas de 40 mg prescritas.

1. Expulse todo el contenido de la jeringa precargada en un frasco de vidrio estéril y transparente. NO agite ni gire el vial.
2. Utilice una jeringa desechable de 0,5 ml o 1 ml y una aguja estéril para retirar la dosis prescrita (0,5 ml para 40 mg) del vial.
3. Cambie la aguja y utilice una aguja estéril de calibre 27 para inyectar al paciente. Deseche cualquier resto de ixekizumab no utilizado que quede en el vial.

La preparación de ixekizumab debe administrarse dentro de las 4 horas siguientes a la perforación del vial estéril a temperatura ambiente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irlanda.

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1085/001 Taltz 80 mg solución inyectable, 1 pluma precargada

EU/1/15/1085/002 Taltz 80 mg solución inyectable, 2 pluma precargada

EU/1/15/1085/004 Taltz 80 mg solución inyectable, 1 jeringa precargada

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25/abril/2016

Fecha de la última renovación: 17/diciembre/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

28/marzo/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/>).

Presentaciones, Precio Notificado y Condiciones de prescripción y financiación

Taltz 80 mg solución inyectable, 1 pluma precargada de 1 ml de solución (CN: 711211.2):

PVL: 1.010,00 €; PVP: 1.065,91 €; PVP IVA: 1.108,55 €.

Taltz 80 mg solución inyectable, 2 plumas precargadas de 1 ml de solución (CN: 711212.9):

PVL: 2.020,00 €; PVP: 2.075,91 €; PVP IVA: 2.158,95 €.

Taltz 80 mg solución inyectable, 1 jeringa precargada de 1 ml de solución (CN: 711213.6):

PVL: 1.010,00 €; PVP: 1.065,91 €; PVP IVA: 1.108,55 €.

Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario.

Para más información consultar BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos.